E 2159

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R
REZERVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

04

COLEGIUL DE REDACŢIE:

Redactor responsabil: prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct: prof. E. CIONGA
Secretari de redacţie: farm. ŞT. TĂMAŞDAN
farm. VASILICA-TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI. conf. V. ARIEŞAN (Cluj), farm ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, prof. D. CONSTANTINESCU, prof. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), prof. L. ENESCU (Iaşi), conf. Z. FĂRŞIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureş), farm. M. LUPAŞ, farm. AL. MATEI, (Piteşti), prof. GH. NICULESCU, conf. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ŞTEFĂNESCU, conf. N. ŢUCHEL

1

IANUARIE 1973

SOMMAIRE

Page

Revue générale

P. Ionesco-Stoian — *Réalisations et perspectives dans la recherche pharmaceutique.* 1

Travaux originaux. Recherches expérimentales

V. Galea, Rodica Comeş, Natalia Galatâr — *La toxicité du Claphène. Note III. Contributions à l'étude de la toxicité du Claphène par expérimentation chronique chez les rats.* 7

I. Ciulei, P. A. Ionesco — *Recherches sur les alcaloïdes contenus dans le Thalictrum minus L.* 17

Gh. Morait — *Contributions au dosage des alcaloïdes. Nouvelles méthodes de dosage en milieu non-aqueux. Note III. Détermination de la papavérine.* . 29

Histoire de la pharmacie et organisation pharmaceutique

J. Spielmann, Z. Szökefalvi-Nagy, G. Rácz — *La pharmacie en Transylvanie au début du XIX-e siècle.* 45

E. Gheorghiu — *75 ans depuis la fondation de la pharmacie propre de l'hôpital „Brîncovenesc".* 53

Conférences, Congrès, Symposiums

De l'activité de l'Union des Sociétés de Sciences Médicales

Analyses

Comptes rendus

INHALT

Allgemeine Referate

Seite

P. Ionescu-Stoian — *Verwiklichungen und Aussichten der pharmazeutischen Forschung.* 1

Originalarbeiten. Experimentelle Forschungen

V. Galea, Rodica Comeş, Natalia Galatâr — *Giftigkeit des Clafens. Mitteilung III. Beiträge zur Untersuchung der Giftigkeit des Clafens durch ein chronisches Experiment an Ratten* 7

I. Ciulei, P. A. Ionescu — *Untersuchungen der Alkaloide des Thalictrum minus L.* 17

Gh. Morait — *Beiträge zur Dosierung von Alkaloiden. Neue Methoden der Dosierung in nichtflüssigem Medium. Mitteilung III. Bestimmung von Papaverin.* . . 29

Geschichte der Pharmazie und pharmazeutische Organisation

I. Spielmann, Z. Szökefalvi-Nagy, G. Rácz — *Die Pharmazie in Siebenbürgen zu Beginn des XIX. Jahrhunderts.* 45

E. Gheorghiu — *75 Jahre seit der Gründung einer eigenen Apotheke im Spital „Brîncovenesc".* 53

Konferenzen, Kongresse, Symposien

Aus der Tätigkeit des Verbandes der Gesellschaften für Medizinische Wissenschaften

Rezensionen

Referate

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

Redacţia: Bucureşti, str. Pogresului nr. 8. — Telefon 13.89.73

VOLUMUL XXI Numărul 1 IANUARIE 1973

Realizări şi perspective în cercetarea farmaceutică

P. Ionescu-Stoian

Institutul pentru controlul de Stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, Bucureşti

Academia de Ştiinţe Medicale acordă o atenţie deosebită dezvoltării cercetărilor farmaceutice, dirijînd eforturile specialiştilor din unităţile proprii, ca şi ale celor din unităţile Ministerului Sănătăţii şi din învăţămîntul superior, pentru abordarea problemelor principale :

A. Realizarea de medicamente.

B. Dezvoltarea cercetărilor în domeniul plantelor medicinale.

C. Îmbunătăţirea continuă a calităţii medicamentelor.

A. REALIZAREA DE MEDICAMENTE

1. Pentru *orientarea cercetării* în acest domeniu, în afara dezbaterilor organizate pe această problemă în cadrul şedinţelor de prezidiu şi indicaţiilor incluse în „Direcţiile principale de cercetare", difuzate anual tuturor colectivelor interesate, Academia a mai întreprins o serie de acţiuni, printre care :

a) *Organizarea de consfătuiri* la Bucureşti cu reprezentanţi ai institutelor de cercetări, ai catedrelor din învăţămîntul superior medico-farmaceutic şi ai industriei de medicamente, în cadrul cărora s-au precizat *necesităţile prioritare* de lărgire a sortimentelor de medicamente, precum şi sarcinile ce revin cercetării şi posibilităţile de angajare ale diverselor colective de cercetare în rezolvarea acestora. De asemenea, membri ai conducerii Academiei s-au deplasat în centrele universitare Iaşi, Cluj şi Tîrgu Mureş, unde au organizat asemenea consfătuiri lărgite cu consiliile profesorale ale facultăţilor de farmacie, cu participarea specialiştilor de la facultăţile de medicină. Cu aceste ocazii au fost difuzate materiale scrise, cu indicarea precisă a temelor de cercetare propuse, care urmează a fi abordate în conformitate cu experienţa şi competenţa diverselor colective.

b) *Participarea la elaborarea programului prioritar* coordonat de Consiliul naţional pentru ştiinţă şi tehnologie, referitor la „Obţinerea de medi-

camente". Membri ai Academiei au participat efectiv la elaborarea acestui program atît prin redactarea capitolelor de orientare, cît şi prin contribuţia adusă la precizarea obiectivelor înscrise în program. Acest program stă în prezent la baza activităţii desfăşurate, începînd din 1971, de diverse colective din cadrul Academiei, Ministerului Sănătăţii, Ministerului Industriei Chimice, Ministerului Agriculturii şi Institutelor medico-farmaceutice.

2. Considerînd că se impune *elaborarea de metodologii* de cercetare într-un domeniu atît de complex, caracterizat — printre altele — de o anume succesiune de etape, în care îşi aduc aportul *diverşi* specialişti, Academia a acţionat în acest scop prin :

a) Organizarea de *mese rotunde,* cu participarea unor colective de experţi, care au avut sarcina elaborării de *metodologii de cercetare experimentală şi clinică* a medicamentelor pe grupe terapeutice. O asemenea masă rotundă a fost organizată în decembrie 1971 la Iaşi şi a condus la elaborarea unei metodologii pentru cercetarea antibioticelor noi. În cursul anului 1972 va avea loc o masă rotundă similară la Cluj, cu sarcina de elaborare a metodologiei de cercetare a medicamentelor din grupa steroizilor. Asemenea metodologii, aprobate de prezidiul Academiei, vor constitui îndreptare preţioase — şi obligatorii — pentru toate colectivele implicate în cercetarea experimentală şi clinică a medicamentelor.

Organizarea unor dezbateri privind rolul *farmacologiei clinice* în cercetarea medicamentului şi aspectele legate de *formarea de cadre de farmacologi clinici.* Participarea specialiştilor de la toate institutele de medicină şi farmacie din ţară, ca şi aportul pe care l-au adus membrii Academiei din Comisia medicamentului şi din secţiile de Medicină clinică şi Cercetări farmaceutice, au creat condiţiile unei dezbateri fructuoase şi au permis să se precizeze un punct de vedere unitar în această problemă.

Convinsă de urgenţa rezolvării aspectelor dificitare existente în prezent, ca şi de ponderea însemnată pe care o are farmacologia clinică în cercetarea medicamentului, Academia a trimis Ministerului Sănătăţii concluziile acestei dezbateri, pentru a se lua măsurile ce sînt de competenţa acestuia.

3. Pe linia asimilării sau *obţinerii de noi medicamente,* ca rezultat al cercetărilor începute anterior în ultimii doi ani, colective din institute de cercetări ale Academiei şi ale Ministerului Sănătăţii, ca şi din învăţămîntul superior medico-farmaceutic, au realizat o serie de medicamente, dintre care menţionăm :

a) La Institutul oncologic Bucureşti s-au realizat citostaticele IOB-82 şi Melphalan, produse în laboratoarele institutului, fiind în curs de avizare pentru microproducţie şi alte citostatice, tip Girostan, Metotrexat, BCNU, CCNU, TACE.

b) La Institutul de endocrinologie s-a realizat produsul Stilbestrol citostatic şi un polipeptid de miocard injectabil, de asemenea cu *indicaţii în oncologie,* ambele medicamente fiind în curs de avizare.

c) La Facultatea de farmacie din Bucureşti s-au sintetizat trei medicamente, care au fost recent industrializate (Meclofenoxat — stimulator nervos ; Tiocarlid — tuberculostatic ; Metaqualon — hipnotic nebarbituric).

d) La Institutul pentru controlul de Stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice s-au realizat două medicamente (un derivat de acizi graşi şi un derivat al acidului acetilglutamic), aflate în experimentare clinică, şi o serie de comprimate cu acţiune prelungită, pe baza unui brevet românesc, dintre care antispasticul Bergofen retard este în producţie curentă, iar Nitro-

glicerin retard, Feniramin retard şi Codenal retard sînt în curs de industrializare.

Tot în acest institut au fost realizate microcomprimatele pentru antibiograme, în colaborare cu Clinica a II-a de boli infecţioase „Colentina" şi comprimatele efervescente. Recent s-a predat industriei procesul tehnologic pentru prepararea tartratului de ergotamină, ca şi pentru alte substanţe de origine vegetală, asupra cărora vom reveni.

Un alt grup de specialişti a realizat preparatul Peloid, produs injectabil din nămol de Tekirghiol.

e) La Cluj, prin colaborarea specialiştilor din Institutul medico-farmaceutic şi Institutul Academiei, s-au realizat două produse cu acţiune hepatoprotectoare (Aspavit fiole şi Aspametavit comprimate), în curs de industrializare. Un alt colectiv din Cluj a realizat un medicament antireumatic pe bază de bismut injectabil, aflat în curs de industrializare. De asemenea, cercetările efectuate la Facultatea de farmacie din Cluj, în colaborare cu Institutul de igienă şi sănătate publică Bucureşti, au condus la industrializarea unor unguente de protecţie. Un colectiv de la filiala Institutului de cercetări chimicofarmaceutice şi Catedra de farmacologie din Cluj au sintetizat derivaţi de nitroandrostenolon, care sînt în curs de avizare.

f) La Institutul medico-farmaceutic din Iaşi s-au realizat acidul epsilonaminocaproic (antifibrinolitic), intrat în fabricaţie şi o serie de peniciline de semisinteză, aflate în curs de avizare. În acelaşi stadiu este aspirina solubilă. Un alt colectiv de la Universitatea din Iaşi a sintetizat un medicament original anticonvulsivant denumit EMU şi ASFA — anticomiţial, de asemenea, în curs de avizare.

g) La Centrul de hematologie Bucureşti s-au realizat imunoglobuline umane specifice anti-rubeolă, anti-variolă, anti-pertussis, anti-Rh(D), în prezent preparate curent în cadrul Centrului, iar în Centrul de hematologie din Cluj s-a realizat gammaglobulina 10% şi anti-Rh(D).

h) La Institutul oncologic Cluj s-au sintetizat citostatice de tip Honvan, Purinethol, BCNU şi Oncovin, fiind în curs de avizare.

Menţionăm, de asemenea, realizarea a două dezinfectante originale de către un colectiv de la Institutul de igienă şi sănătate publică Bucureşti.

În afara exemplelor citate, se găsesc în fază de laborator un număr destul de important de substanţe, care urmează să parcurgă şi celelalte faze de experimentări, pentru a putea fi omologate ca medicamente.

Se ştie că obţinerea unui medicament implică un ansamblu de cercetări, efectuate prin mai multe *etape succesive,* necesare stabilirii eficacităţii şi inocuităţii preparatelor farmaceutice.

Pînă în prezent industria farmaceutică a mers pe linia asimilării unor medicamente cunoscute în alte ţări.

Academia consideră că trebuie sprijinită şi stimulată, de asemenea, cercetarea pentru realizarea de *noi medicamente.* În această direcţie s-a acţionat de la înfiinţarea Academiei şi se vor depune în continuare eforturi susţinute, mai ales pentru ameliorarea condiţiilor materiale şi a potenţialului de specialişti, elemente indispensabile pentru obţinerea de rezultate importante.

B. DEZVOLTAREA CERCETĂRILOR ÎN DOMENIUL PLANTELOR MEDICINALE

În perioada 1970—1971 ca şi în anii anteriori, activitatea specialiştilor a fost axată pe următoarele direcţii principale de cercetare :

1. *Semnalarea de resurse naturale de plante medicinale din flora spontană*

Continuînd cercetările de cartare, specialiştii din Institutul pentru controlul de Stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice au descoperit importante bazine de plante medicinale din judeţele Covasna, Cluj, Vrancea şi Buzău, ca materie primă de calitate superioară, însumînd sute de tone anual, *care se pot valorifica pentru reţeaua farmaceutică, industria de medicamente* şi *la export*. Printre speciile cele mai importante semnalăm : *Atropa belladona* (0,60—0,70% alcaloizi) şi *Rhamnus frangula* (3—4% oximetilantrachinona). Sub coordonarea specialiştilor din Institutul pentru controlul de Stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, în ultimii ani au fost antrenate în această activitate şi catedrele de specialitate ale facultăţilor de farmacie din Iaşi, Cluj, Tîrgu Mureş şi Bucureşti. Rezultatele obţinute se comunică anual, pentru valorificare, Centrocoopului.

2. *Cercetări în domeniul extracţiei vegetale*

Valorificînd în cercetare rezultatele lucrărilor de cartare, s-au studiat unele specii abundente din flora spontană, la care s-a determinat un conţinut ridicat în principii active, în vederea extragerii acestora şi utilizării ca medicamente. S-au obţinut în această perioadă următoarele rezultate :

a) Pentru cercetarea speciei *Hippophae rhamnoides,* foarte abundente la noi în ţară, s-au constituit 12 grupe de cercetare în ţară, coordonate de Consiliul naţional pentru ştiinţă şi tehnologie, în vederea obţinerii de noi medicamente româneşti. Cercetările preliminare fac să se întrevadă aplicabilitatea unor fracţiuni din această specie ca *medicament cu acţiune antiinflamatorie.*

b) Pentru a cruţa arbustul *Rhamnus frangula,* care este în curs de scădere în pădurile noastre, s-a pus la punct o tehnologie de extragere a glicozizilor oximetilantrachinonici din rădăcina de ştevie de munte, care creşte din abundenţă la noi.

c) S-a pus la punct extragerea *colchicinei* din *Clochicum autumnale,* s-a încheiat faza pilot şi s-a predat procesul tehnologic pentru industrializarea acestei substanţe, *foarte solicitată la export.*

Un colectiv din Institutul pentru controlul de Stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice a stabilit tehnologia de extracţie a sparteinei din *Sarothamus scoparius,* arbust care creşte abundent în zonele Arad şi Timişoara, procedeul fiind predat industriei încă din anul 1970 pentru producţia industrială, substanţa fiind solicitată la export.

3. *Obţinerea de material de înmulţire cu valoare biologică ridicată de la specia* C l a v i c e p s   p u r p u r e a

S-au obţinut suşe specializate pe grupe de alcaloizi, printre care : tulpini de *tip ergotaminic ;* tulpini de tip ergotoxinic. Transpunerea în producţie a acestor tulpini la un număr de 22 C.A.P.-uri din ţară a dus la obţinerea unei materii prime cu un conţinut de 0,35—0,52% alcaloizi totali, fapt care situează acest produs printre cele mai bune din Europa.

Din tulpinile ergotaminice, un colectiv din Institutul pentru controlul de Stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice a obţinut pentru prima oară, la noi în ţară, *ergotamină pură.* Procedeul, invenţie românească, a fost predat industriei în faza pilot.

4. *Cercetări fundamentale*

Prin folosirea unei metode metacromatice originale, s-au elucidat unele aspecte privind comportarea şi rolul ARN-ului în timpul mitozei normale şi patologice. S-a ajuns la concluzia că nucleolul este un rezervor de ARN, confirmîndu-se prezenţa acestuia pe cromozomii celulelor animale, sănătoase şi canceroase, în toate fazele mitozei. Aprofundarea aspectelor legate de comportarea nucleolului va permite elucidarea unor *mecanisme de acţiune a medicamentelor*, putîndu-se pune în evidenţă noi *aspecte de farmacologie celulară.*

C. ÎMBUNĂTĂŢIREA CONTINUĂ A CALITĂŢII MEDICAMENTELOR

În această perioadă, aportul specialiştilor din Institutul pentru controlul de Stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, prin care se îndeplineşte sarcina Ministerului Sănătăţii — de asigurare a calităţii medicamentului — s-a concretizat în următoarele realizări mai importante :

1. *Perfecţionarea metodologiilor şi metodelor de control complex*

În anul 1970 a fost elaborat suplimentul II la *Farmacopeea română,* în care au fost incluse rezultatele activităţii de cercetare care se desfăşoară permanent în acest domeniu. Printre metodele oficializate mai importante, puse la punct în Institut, menţionăm : controlul substanţelor pirogene, extinderea metodei nitritometrice (metodă originală), prepararea şi controlul sterilităţii soluţiilor oftalmice, controlul toleranţei toxice la antibiotice. În cursul anului 1972 a apărut suplimentul III, în care sînt incluse cele mai recente rezultate obţinute şi care se referă mai ales la introducerea şi extinderea tehnicilor spectrofotometrice (în ultraviolet şi infraroşu), a celor cromatografice (pe hîrtie şi în strat subţire), la precizarea condiţiilor de sterilitate pentru o gamă de produse injectabile, ca şi a termenelor de valabilitate pentru o serie de substanţe şi produse condiţionate.

În prezent se desfăşoară cercetări privind contaminarea microbiană a formelor farmaceutice, care îşi vor găsi aplicabilitatea în tehnologia de preparare şi metodologia de control.

În acelaşi domeniu de activitate se înscrie şi cercetarea valorificată prin verificarea şi îmbunătăţirea *normelor interne* de fabricaţie a medicamentelor, ca şi prin avizarea *fişelor de import,* pe baza cărora se achiziţionează substanţele străine pentru industria românească.

2. *Elaborarea de etaloane şi substanţe de referinţă pentru controlul calităţii medicamentului*

În fiecare an, ca rezultat al activităţii de cercetare, colecţia de standarde elaborate se îmbogăţeşte, acestea fiind puse la dispoziţia industriei de medicamente şi a unităţilor de control al medicamentului. Trebuie remarcat că în prezent România este singura ţară socialistă care are standarde etalonate în raport cu cele internaţionale şi, de asemenea, că este una din primele ţări din Europa care a oficializat în Farmacopeea naţională controlul prin standarde al unor medicamente.

3. *Cercetări privind introducerea de noi medicamente*

O contribuţie importantă în studiul medicamentelor propuse de industria noastră farmaceutică au adus institutele şi clinicile Academiei de Ştiinţe Medicale şi clinicile universitare.

În cadrul Ministerului Industriei Chimice, de care depinde industria farmaceutică, sînt sintetizate o serie de medicamente cunoscute în alte ţări şi în ultimul timp unele substanţe originale, ca şi unele preparate farmaceutice, pe bază de cooperare cu firmele străine. În cadrul Ministerului Industriei Chimice se stabileşte tehnologia preparatelor. În unităţile Academiei de Ştiinţe Medicale şi clinicilor universitare se efectuează cercetări privind farmacologia preparatelor, testele de toxicitate şi de nocivitate, normele de calitate, precum şi cercetările clinice, necesitînd un volum important de muncă, în vederea obţinerii avizului de fabricaţie. Din această cooperare dintre unităţile Ministerului Industriei Chimice şi cele ale Academiei de Ştiinţe Medicale şi ale Ministerului Educaţiei şi Învăţămîntului, s-au realizat preparate farmaceutice deosebit de valoroase, dintre care amintim : peniciline de semisinteză, derivaţi ai benzodiazepinelor, glucozizi digitalici, hormoni, clofibrat, sulfamide, tuberculostatice şi altele.

Conducerea Academiei de Ştiinţe Medicale a fost mereu preocupată pentru orientarea şi dezvoltarea cercetării în domeniul medicamentului. În afară de acţiunile arătate, s-a luat măsura de centralizare a planurilor de cercetare ale facultăţilor de farmacie, în scopul coordonării colectivelor de cercetare şi organizarea unei cercetări complexe, pe baza unor metodologii, singura formă care poate avea o finalizare.

S-a elaborat un program prioritar, în care s-au nominalizat medicamentele cele mai valoroase, cunoscute în alte ţări şi experimentate în ţara noastră, care stau la baza alcătuirii planului de cercetare pe anul 1973. Această măsură a fost primită cu mult interes şi majoritatea temelor de facultăţi şi institutele înscrise se încadrează în programul prioritar elaborat de Academia de Ştiinţe Medicale.

Sîntem convinşi că printr-o mai bună orientare a cercetării, prin coordonarea şi îndrumarea activităţii colectivelor de cercetare şi unirea tuturor forţelor specialiştilor noştri, industria farmaceutică românească va păşi spre noi succese.

Articol intrat în redacţie la 12.VII.1972.

Indicele de clasificare : 615:001.8

Toxicitatea Clafenului

Nota III. Contribuții la studiul toxicității Clafenului prin experiment cronic la șobolani

V. Galea, Rodica Comes, Natalia Galatâr

Institutul oncologic Cluj (director : prof. I. Chiricuță)

REZUMAT *Am determinat efectele nocive ale Clafenului printr-un experiment cronic pe șobolani albi Wistar, care au primit Clafen pe cale orală, o dată cu alimentele, însumînd în 180 de zile : 1/2 × DL_{50} ; 5 × DL_{50} și 15 × DL_{50} Clafen. Dozajul cel mai ridicat (15 × DL_{50}) a provocat mortalitatea 100% a șobolanilor în 70 de zile. Dozajul de 5 × DL_{50} Clafen și-a manifestat toxicitatea printr-o semnificativă împiedicare a evoluției ponderale a șobolanilor în timpul administrărilor și 90 de zile după încetarea aplicărilor. Dozajul cel mai ridicat (15 × DL_{50}) a produs inhibiția hematopoiezei medulare și limfopoiezei. Determinările biochimice efectuate au evidențiat : reducerea vitaminei A din ficat, reducerea NAD, NADH sanguin la dozajul cel mai ridicat, reducerea acidului citric din ficat, lipsa cisteinei și a metioninei din cromatogramele acizilor aminați serici. Asupra organelor interne ale șobolanilor, dozele de Clafen aplicate au produs modificări semnificative la nivelul suprarenalelor, al ficatului și al rinichilor.*

Clafen *Studiu experimental*
Șobolan *Biochimie*

În notele I și II (1, 2) am prezentat rezultatele toxicității acute și subacute a Clafenului la șobolani, stabilind valoarea DL_{50}, cumulativitatea foarte ridicată a substanței 100% și manifestarea întîrziată a efectelor sale toxice privind dezvoltarea corporală, numărul elementelor sanguine și letalitatea șobolanilor.

În nota de față prezentăm rezultatele obținute de noi în vederea stabilirii efectelor nocive ale unor doze mici de Clafen, administrate timp îndelungat la șobolani, într-un experiment cronic la termen lung. Ținînd cont de observațiile din experimentele anterioare, care au evidențiat efectele toxice întîrziate ale Clafenului, am urmărit și în experimentul de față efectele toxice întîrziate ale substanței. De asemenea, alături de indicatorii generali de toxicitate, am urmărit și în acest experiment, aspectele semnificative semnalate cu ocazia toxicității acute și subcronice a Clafenului, ca : influența asupra dezvoltării corporale a șobolanilor și modificările hematologice consecutive fracțiunilor de doze toxice administrate. În plus, am urmărit influența asupra dezvoltării organelor interne ale șobolanilor și am făcut unele investigații biochimice ale metabolismului glucidic, lipidic, proteic, prin determinări din sînge, ser și extract de ficat.

MATERIAL ŞI METODĂ

Experimentul cronic s-a efectuat pe o perioadă de 180 de zile la 5 loturi a cîte 30 de şobolani albi Wistar, de 100 g, masculi şi femele, repartizaţi în felul următor: femele — lotul 1, 2 şi un lot martor; masculi — lotul 3 şi un lot martor.

În programarea dozelor de Clafen, ne-am orientat după valoarea DL_{50} Clafen/15 zile pe cale orală, găsită de noi 200 mg/kilocorp şobolan, astfel ca la sfîrşitul intervalului de 180 zile de administrare, să se însumeze următoarele doze de Clafen:

Lotul 1 — doza administrată 100 mg Clafen/kilocorp în 180 de zile ($1/2 \times DL_{50}$) în fracţiuni zilnice de 0,55 mg Clafen/kilocorp şobolan;

Lotul 2 — doza totală administrată 1 000 mg Clafen/kilocorp în 180 de zile ($5 \times DL_{50}$), în fracţiuni zilnice de 5,5 mg Clafen/kilocorp şobolan;

Lotul 3 — doza totală administrată 3 000 mg Clafen/kilocorp în 180 de zile ($15 \times DL_{50}$), în fracţiuni zilnice de 17 mg Clafen/kilocorp şobolan.

Clafenul s-a administrat zilnic, pe cale orală, înglobîndu-se în raţia alimentară în următoarele proporţii (faţă de 100 g alimente): lotul 1 — 0,22 mg%; lotul 2 — 2,2 mg%; lotul 3 — 6,6 mg%.

Aprecierile s-au făcut în raport cu consumul efectiv de alimente.

La toate loturile s-a urmărit: 1) mortalitatea, 2) evoluţia greutăţii corporale, 3) modificări hematologice, 4) modificări biochimice, 5) dezvoltarea organelor interne, 6) examinări histopatologice.

Mortalitatea s-a urmărit în timpul celor 180 de zile de administrare a Clafenului şi 90 de zile după încetarea aplicării sale, pentru sesizarea efectelor toxice întîrziate ale substanţei.

Evoluţia greutăţii corporale s-a apreciat prin media greutăţii fiecărui lot, exprimată procentual faţă de media greutăţii lotului respectiv la începutul experimentului. Semnificaţia statistică a dezvoltării corporale s-a apreciat comparativ cu lotul martor de sex corespunzător, la intervale de cîte 30 de zile, timp de 180 de zile; o ultimă determinare s-a executat la 90 de zile după încetarea administrării Clafenului.

Examinările hematologice au cuprins valoarea hemoglobinei (exprimată în procente, după Sahli), numărul de hematii, leucocite, trombocite şi formula leucocitară. Valorile normale au fost stabilite înaintea experimentului şi prin valorile lotului martor. Modificările hematologice s-au urmărit dinamic, la interval de cîte 10 zile, timp de 60 de zile; o ultimă determinare s-a efectuat la 180 de zile de la începerea experimentului.

Determinările biochimice s-au efectuat pe ser, sînge total, extract deproteinizat de ficat şi pe ficat, cuprinzînd următoarele teste:

— din sînge total: NAD, NADH (3);

— din eritrocite: glucozo-6-fosfatdehidrogenaza (3);

— din ser: colesterol total, lipemie totală, acizi graşi liberi, proteine totale, proteinograma, acizi aminaţi, azot alfa-aminic (4, 5, 6);

— din extract deproteinizat de ficat: acid piruvic şi acid citric (7, 8);

— din ficat: vitamina A (9).

Determinările s-au efectuat la 30 şi la 180 de zile, iar lotul 3, la care s-a înregistrat mortalitate, a fost investigat la 30 şi 60 de zile de administrare a Clafenului.

Dezvoltarea organelor interne a şobolanilor s-a exprimat procentual faţă de greutatea corporală şi s-a apreciat statistic faţă de lotul martor cores-

punzător. Determinările s-au efectuat la 180 de zile de administrare şi după 90 de zile de la încetarea aplicării Clafenului, iar pentru lotul 3, care a înregistrat mortalitate, la 60 de zile de administrare a substanţei.

S-a executat examenul anatomopatologic macro- şi microscopic al organelor principale, recoltate de la animalele decedate spontan sau sacrificate conform programului de cercetare.

Toate modificările apărute au fost apreciate aplicînd metoda calculului statistic.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din investigaţiile efectuate au rezultat următoarele :

1. La loturile 1 şi 2 nu s-a înregistrat mortalitate : ea a apărut numai la lotul 3, începînd din ziua a 20-a de administrare a Clafenului şi s-a ridicat la 100% în ziua a 70-a. Doza totală însumată la lotul 3 pînă la instalarea mortalităţii 100% a fost de 1 200 mg Clafen/kilocorp şobolan. De remarcat că un dozaj apropiat, 1 000 mg Clafen/kilocorp şobolan, administrat lotului 2, în fracţiuni mai reduse, timp de 180 de zile, nu a produs mortalitate.

2. În dezvoltarea corporală a loturilor de şobolani au apărut următoarele aspecte (fig. 1) : lotul 1 a prezentat o creştere continuă, paralelă cu lotul martor, totuşi, la 180 de zile a înregistrat o semnificativă rămînere în urmă ponderală, care s-a corectat după 90 de zile ; lotul 2, deja de la 30 de zile a înregistrat o semnificativă rămînere în urmă a greutăţii corporale, care s-a menţinut pe toată durata experimentului, precum şi timp de 90 de zile

Fig. 1. — Evoluţia greutăţii corporale a loturilor de şobolani, timp de 180 de zile, sub administrarea Clafenului.

în continuare (tabelul I) ; lotul 3, care a primit doza cea mai ridicată de Clafen, în primele 30 de zile s-a dezvoltat paralel cu lotul martor corespunzător. Şobolanii masculi s-au dovedit astfel mai rezistenţi decît femelele. La 60 de zile însă, efectele toxice ale dozelor aplicate s-au manifestat producînd o semnificativă rămînere în urmă a masei ponderale.

Tabelul 1

Greutatea corporală a şobolanilor la 90 de zile după încetarea administrării Clafenului

Lot martor		Lotul 1			Lotul 2		
Nr. şobolani	Ma ± E.S.	Nr. şobolani	Ma ± E.S.	p.	Nr. şobolani	Ma ± E.S.	p.
15	185±4,2	19	184±2	0,50	20	155±2,1	0,01

3. Modificările hematologice au prezentat următoarea dinamică (fig. 2, 3) : la lotul 3, o reducere semnificativă a hematiilor ($p < 0,01$) şi a hemoglobinei ($p < 0,05$) la 60 de zile şi a leucocitelor ($p < 0,01$) la 40 de zile

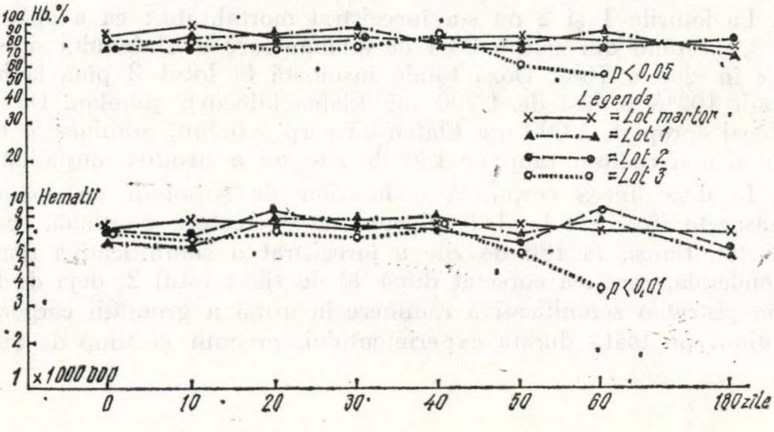


Fig. 2. — Dinamica modificării hemoglobinei şi a numărului de hematii la şobolani, timp de 180 de zile, sub administrarea Clafenului.

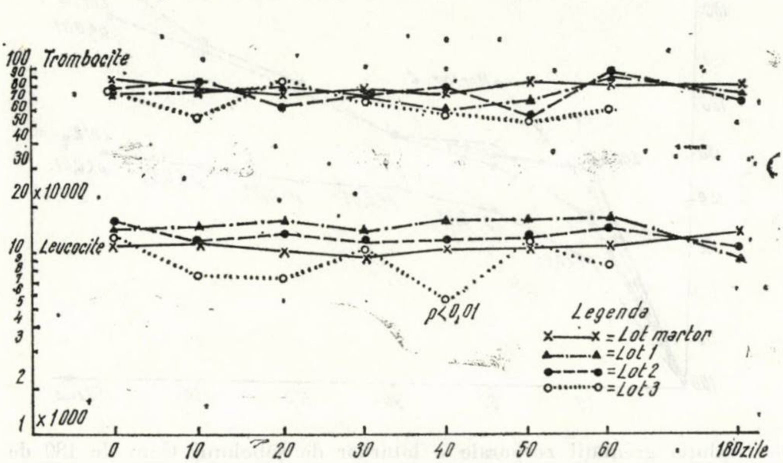


Fig. 3. — Dinamica modificării numărului de trombocite şi leucocite la şobolani, timp de 180 de zile, sub administrarea Clafenului.

de experiment. In formula leucocitară, modificările cele mai evidente s-au produs la lotul 3, prin reducerea proporţiei de limfocite de la media de 70%, pînă la 11%, cu creşterea corespunzătoare a proporţiei de polinucleare pînă la valori de 80%, mai accentuat spre sfîrşitul experimentului în zilele de 50

şi 60. În tabloul sanguin, la lotul 3 s-au evidenţiat hematii cu anizocitoză, poikilocitoză, policromatofile, eritroblaşti policromatofili. Monocitele au prezentat vacuoliză. La loturile 1 şi 2, alterările din seria hematiilor şi a leucocitelor au fost mai reduse şi au apărut spre sfîrşitul perioadei de observaţie.

4. Din determinările biochimice efectuate, s-au evidenţiat următoarele aspecte (tabelele II, III, IV) :

Testul de dozare a vitaminei A din ficat a prezentat o sensibilitate ridicată, dovedindu-se un fidel indicator de toxicitate hepatică. Reducerea suferită de vitamină A din ficat, a fost proporţională cu mărimea dozei de Clafen administrată.

Valorile NAD, NADH sanguin, au suferit o semnificativă reducere la acţiunea dozelor ridicate de Clafen, aplicate lotului 3.

Acelaşi dozaj total de Clafen, aplicat în fracţiuni mai reduse, în timp mai îndelungat lotului 2, nu a produs modificări la acest nivel. Deci, testul a fost sensibil la acţiunea directă a unor doze ridicate. Este cunoscut efectul substanţelor citostatice alchilante în sfera de acţiune a biosintezei NAD-ului, producînd reducerea sa (10, 11, 12).

Acidul citric a suferit o semnificativă reducere sub acţiunea dozelor mai ridicate de Clafen (lotul 3 la 60 de zile), sau al unor fracţiuni de doze mai reduse, aplicate un timp mai îndelungat (lotul 1 şi lotul 2 la 180 de zile), demonstrînd efectul nociv al Clafenului asupra acidului citric, care deţine un rol esenţial în metabolismul glucidic.

Pe cromatogramele acizilor aminaţi din ser s-a remarcat lipsa cisteinei şi a metioninei, în tot cursul experimentului la toate loturile tratate cu Clafen.

5. Urmărind dezvoltarea organelor interne ale şobolanilor din lotul 3 la 60 de zile de administrare a Clafenului, s-a evidenţiat creşterea semnificativă a greutăţii suprarenalelor şi a splinei ($p < 0,01$). Pentru splină, creşterea în greutate s-ar putea motiva prin rezultatul examenului histopatologic, care a evidenţiat stază sanguină.

La loturile 1 şi 2, la 180 de zile de experiment, nu s-au înregistrat modificări semnificative în dezvoltarea organelor interne. În schimb, efectele întîrziate ale acţiunii substanţei s-au manifestat cu semnificaţie după 90 de zile de la încetarea aplicărilor, producînd următoarele modificări : reducerea greutăţii suprarenalelor la lotul 1 ($p < 0,05$) şi creşterea greutăţii ficatului ($p < 0,01$) şi a rinichilor ($p < 0,05$) la loturile 1 şi 2. Greutatea mărită a ficatului s-a datorat unei distrofii grase moderate, pusă în evidenţă prin examenul histopatologic al organului. La rinichi, prin examenul histopatologic, s-au semnalat aspecte de necroză, caracteristice intoxicaţiilor cronice, care ar putea motiva greutatea mărită a organului.

6. La examenul histopatologic, ficatul a prezentat distrofie grasă moderată. Splina, cu atrofia foliculilor limfatici, reduşi la cîteva grupuri de limfocite în jurul arteriolei centrofoliculare. În pulpa roşie, stază accentuată, hemoragii şi numeroase macrofage încărcate cu pigment hemosiderinic. Rinichii cu aspect de nefroză. În plămîni, pneumonie interstiţială şi edem pulmonar. În intestinul subţire, infiltraţie hemoragică întinsă în submucoasă. Miocardul şi suprarenalele fără modificări.

Din datele obţinute în experimentul cronic cu Clafen la şobolani, s-au putut contura următoarele concluzii :

1. Doza zilnică orală de Clafen 17 mg/kilocorp şobolan a produs mortalitate 100% după 70 de zile de administrare. Dozele de 3 ori şi de 30 de ori mai reduse, nu au provocat mortalitate la o administrare de 180 de zile.

Felul analizei	Lotul martor		Lotul	
	Nr. determinări	Ma ± ES	Nr. determinări	Ma ± ES
NAD γ/ml	5	65 ± 2,7	5	60,27 ± 7,2
NADH γ/ml	5	6,20 ± 0,9	3	7,66 ± 2,2
G6P—DH U/10^9H	5	302 ± 45	5	714 ± 57
Colesterol mg%	5	85 ± 7,4	5	96 ± 3,6
Lipemia mg%	5	245 ± 23,6	5	291 ± 12,9
A.G.L. μE ‰	5	305 ± 15	5	436 ± 36
Proteine g%	5	5,67 ± 0,02	6	6,69 ± 0,17
Proteinograma albumine %	5	44,5 ± 2,2	5	43,5 ± 1,4
α-globuline %	5	19 ± 2	5	18 ± 1
β-globuline %	5	24,5 ± 1,8	5	23 ± 1,5
γ-globuline %	5	11,5 ± 2	5	15,5 ± 1
Vitamina A γ/g ficat	5	1 570 ±133	5	1 912 ±309
Acid citric γ/g ficat	5	19,68 ± 1,3	5	22,2 ± 1,3
Acid piruvic γ/g ficat	5	10,8 ± 1,8	5	8,6 ± 1,4
Azot α-aminic mg%	5	8,35 ± 1	5	9,25 ± 1

2. Din evoluţia greutăţii corporale a loturilor de şobolani, a rezultat că numai dozajul cel mai redus de 0,55 mg Clafen/kilocorp, aplicat lotului 1, a fost lipsit de efecte nocive asupra dezvoltării ponderale la o aplicare de 180 de zile.

3. Determinările hematologice au demonstrat efectele toxice ale Clafenului la dozajul zilnic de 17 mg/kilocorp, aplicat lotului 3, prin reducerea semnificativă a proporţiei de hemoglobină, a numărului de hematii şi leucocite.

4. Determinările biochimice complexe efectuate au permis aprecierea mai aprofundată a unor aspecte legate de acţiunea secundară toxică a Clafenului. Unele teste biochimice întrebuinţate s-au dovedit, prin modificările semnalate, indicatori sensibili ai toxicităţii substanţei (vitamina A din ficat, NAD, NADH sanguin, acidul citric din ficat).

5. Dezvoltarea organelor interne a fost influenţată pe de o parte de mărimea dozei (suprarenalele şi splina) şi pe de altă parte, de efectele cumulative în timp, după aplicarea unor doze mai reduse de Clafen (suprarenalele, ficatul, rinichiul).

Tabelul II

experimentul cronic cu Clafen, la 30 de zile

I	Lotul 2			Lotul 3		
p	Nr. determinări	Ma ± ES	p	Nr. determinări	Ma ± ES	p
0,50	5	63,19 ± 7,2	0,50	5	56 ± 1,3	0,05
0,50	3	7,56 ± 2,7	0,50	5	2,34 ± 0,47	0,05
0,01	4	299 ± 52	0,50	5	345 ± 16	0,05
0,50	5	60 ± 4,9	0,05	4	89 ± 8,4	0,50
0,10	3	215 ± 31,4	0,50	4	325 ± 9,6	0,05
0,02	3	361 ± 4,5	0,02	6	413 ± 9,9	0,01
0,02	4	5,48 ± 0,37	0,50	4	7 ± 0,24	0,01
0,50	5	51,0 ± 1,8	0,05	5	45 ± 6,5	0,50
0,50	5	19 ± 0,6	0	5	19 ± 0,2	0,50
0,50	5	17 ± 0,2	0,05	5	21 ± 2,4	0,10
0,05	5	12,5 ± 1,6	0,50	5	17 ± 4,1	0,10
0,10	5	1 009 ± 128	0,05	5	792 ± 92	0,01
0,10	5	18,4 ± 2,3	0,50	4	22,2 ± 1,8	0,10
0,10	5	10,8 ± 1,2	0	4	5,2 ± 1,4	0,05
0,50	5	8,35 ± 0,75	0	5	9,25 ± 0,05	0,50

Tabelul III

Modificări biochimice la şobolani în experimentul cronic cu Clafen, la 60 de zile

Felul analizei	Lotul martor		Lotul 3		
	Nr. determinări	Ma ± ES	Nr. determinări	Ma ± ES	p
NAD γ/ml	5	65,60 ± 4,2	5	48,81 ± 4,2	0,05
NADH γ/ml	5	6,20 ± 0,9	5	2,59 ± 0,7	0,02
G6P–DHU/10^9H	5	481 ± 30,4	4	1 076 ± 266	0,05
Colesterol mg%	4	63 ± 13,1	4	67 ± 11,5	0,50
Lipemie mg%	4	289 ± 27,3	4	302 ± 9,5	0,50
A.G.L. $\mu E^{0}/_{00}$	4	447 ± 30	4	550 ± 22	0,10
Proteine g%	4	6,50 ± 0,7	4	5,89 ± 0,6	0,05
Proteinograma	5		5		
albumine %	5	40 ± 2	5	41 ± 1,4	0,50
α-globuline %	5	19 ± 2	5	16 ± 1,9	0,10
β-globuline %	5	29,5 ± 0,5	5	30,5 ± 0,8	0,50
γ-globuline %	5	13 ± 1	5	12,5 ± 0,3	0,50
Vitamina A γ/g ficat	5	2 915 ± 182	5	1 305 ± 68	0,01
Acid citric γ/g ficat	5	14,1 ± 1,5	5	6,36 ± 1,2	0,01
Acid piruvic γ/g ficat	5	8,07 ± 0,7	5	6,4 ± 0,9	0,10
Azot α-aminic mg%	7	7,93 ± 0,7	2	9,25 ± 0,7	0,10

Tabelul IV

Modificări biochimice la şobolani în experimentul cronic cu Clafen, la 180 de zile

Felul analizei	Lotul martor		Lotul 1			Lotul 2		
	Nr. determinări	Ma ± ES	Nr. determinări	Ma ± ES	p	Nr. determinări	Ma ± ES	p
NAD γ/ml	5	64,37 ± 5,5	5	64,5 ± 4,6	0,50	5	62,28 ± 1,7	0,10
NADH γ/ml	6	5,16 ± 1,1	4	3,90 ± 0,7	0,50	5	3,73 ± 0,4	0,10
G6P–DH U/10^9H	5	384 ± 19,1	4	492 ± 31,6	0,05	5	389 ± 36,4	0,50
Colesterol mg%	5	84 ± 13,1	5	99 ± 9,6	0,50	5	89 ± 3,4	0,50
Lipemie mg%	5	233 ± 6,2	5	264 ± 16,4	0,10	5	257 ± 16,1	0,10
A.G.L. $\mu E^0/_{00}$	5	540 ± 30,7	5	370 ± 12	0,01	5	379 ± 27,2	0,01
Proteine g%	5	5,86 ± 0,2	5	6,03 ± 0,2	0,50	5	6,37 ± 0,2	0,10
Proteinograma	5		5			5		
albumine %	5	46,5 ± 1	5	45 ± 1,4	0,10	5	39,5 ± 2,0	0,05
α-globuline %	5	15,8 ± 0,7	5	17 ± 1,4	0,10	5	11,5 ± 0,64	0,50
β-globuline %	5	24 ± 1,4	5	24,5 ± 1,1	0,50	5	27 ± 1	0,10
γ-globuline %	5	13 ± 1,2	5	13,5 ± 1,8	0,50	5	22 ± 2	0,02
Vitamina A γ/g ficat	5	670 ± 34	5	436 ± 92	0,05	5	384 ± 45	0,01
Acid citric γ/g ficat	5	16,2 ± 2,86	5	4,8 ± 0,3	0,01	5	5,7 ± 1,2	0,02
Acid piruvic γ/g ficat	5	15,9 ± 2,6	5	10,6 ± 1	0,10	5	7,71 ± 2,6	0,05
Azot α-aminic mg%	7	7,93 ± 0,7	4	8,35 ± 0,8	0,50	4	8,35 ± 0,5	0,50

BIBLIOGRAFIE

1. GALEA V., COMEŞ RODICA, GALATĂR NATALIA — Toxicitatea Clafenului. Nota I. Experiment acut la şobolani, *Farmacia (Buc.)*, 1970, *XVIII*, 7, 409—416.
2. GALEA V., COMEŞ RODICA, GALATĂR NATALIA — Toxicitatea Clafenului. Nota II. Contribuţii la studiul toxicităţii Clafenului prin experiment subcronic la şobolani, *Farmacia (Buc.)*, 1971, *XIX*, 5, 259—266.
3. BERGMEYER H. U. — Methods of Enzymatic Analysis, Academic Press, New York — Londra, 1965.
4. DOLE V. — A Relation Between Plasma FFA and Glucose Metabolism, *J. clin. Invest.*, 1956, 35, 150.
5. * * * — Metodele laboratorului clinic, Ed. medicală, Bucureşti, 1964.
6. WHITEHEAD R. G. — Rapid Determination of Some Plasma Aminoacids in Subclinical Kwashiorkor, *Lancet*, 1964, *1*, 253.
7. LEGAULT-DEMARE J., BISAGNI E. — Microdosages des acides L ceto-carboxilici, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1966, *48*, 8—9, 992.
8. BEUTLER E., MARY K. Y. — A Simplified Method for the Determination of Citric Acid, *J. Lab. clin. Med.*, 1959, *54*, 1, 125—131.
9. LAVROV B. A. — Îndreptar tehnic pentru dozarea vitaminelor, Ed. Medghiz, Moscova, 1960.
10. KROGER H. — Die Beeinflaussung des Kohlenhydratstoffwechsels von Tumoren durch Chemoterapeutica, *Z. naturwiss. med. Grundlagenforsch.*, 1963, *1*, 2, 126—142.
11. KROGER H. — Zur Wirkung von Karzinostatika auf Enzym Systeme. *Med. Welt.*, 1963, *20*, 1 108—1 112.
12. SCHMIDT E. G. — Zur Frage der Erniedrigung der DNP (diphosphopiridinnucleotid) Konzentration in Tumoren durch Cytostatica, *Klin. Wschr.*, 1959, *37*, 2, 91—92.

Indicele de clasificare : 615.9—092.259

RÉSUMÉ

V. Galea, Rodica Comes, Natalia Galatăr — LA TOXICITÉ DU CLAPHÈNE. NOTE III. CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE DE LA TOXICITÉ DU CLAPHÈNE PAR EXPÉRIMENTATION CHRONIQUE CHEZ LES RATS

Nous avons déterminé les effets nocifs du Claphène par un expériment chronique sur des rats blanc Wistar, qui ont reçu du Claphène par voie orale, conjointement avec les aliments, totalisant en 180 jours : 1/2 $\times$ DL_{50} ; 5 $\times$ DL_{50} et 15 $\times$ DL_{50} Claphène. La dosage le plus élevé (15 $\times$ DL_{50}) a provoqué la mortalité 100% des rats en 70 jours. Le dosage de 5 $\times$ DL_{50} Claphène a manifesté sa toxicité par une entrave significative de l'évolution pondérale des rats au cours des administrations et 90 jours après la cessation des applications. Le dosage le plus élevé (15 $\times$ DL_{50}) a produit l'inhibition de l'hématopoïèse médullaire et de la lymphopoïèse. Les déterminations biochimiques effectuées ont mis en évidence : réduction de la vitamine A du foie, réduction du NAD, NADH sanguin au dosage le plus élevé, réduction de l'acide citrique du foie, absence de la cystéine et de la méthionine dans les chromatogrammes des acides aminés sériques. Les doses de Claphène appliquées ont produit sur les organes internes des rats des modifications significatives au niveau des surrénales, du foie et des reins.

ZUSAMMENFASSUNG

V. Galea, Rodica Comes, Natalia Galatâr — GIFTIGKEIT DES CLAFENS. MITTEILUNG III. BEITRÄGE ZUR UNTERSUCHUNG DER GIFTIGKEIT DES CLAFENS DURCH EIN CHRONISCHES EXPERIMENT AN RATTEN

Die schädlichen Wirkungen des Clafens wurden durch ein chronisches Experiment an weissen Wistarratten bestimmt, die gleichzeitig mit der Nahrung peroral Clafen erhielten und in 180 Tagen insgesamt: $1/2 \times DL_{50}$; $5 \times DL_{50}$ und $15 \times DL_{50}$ Clafen. Die höchste Dosis ($15 \times DL_{50}$) führte in 70 Tagen zu einer 100%-igen Sterblichkeit der Ratten. Bei der Dosis $5 \times DL_{50}$ erwies das Clafen seine Giftigkeit, indem es die Gewichtszunahme der Ratten während der Versuchsperiode und nach weitere 90 Tage nach Abbruch des Versuches signifikant verminderte. Die höchste Verabreichung ($15 \times DL_{50}$) führte zur Unterdrückung den Hämatopoese im Mark, sowie zur Unterdrückung der Lymphopoese. Die erfolgten biochemischen Bestimmungen zeigten: eine Verminderung des Vitamins A in der Leber, Verminderung von NAO, NAOH im Blut bei höchsten Dosen, Verminderung der Zitronensäure in der Leber, Fehlen von Cystein und Methionin in den Chromatogrammen der Serumaminosäuren. Hinsichtlich der Clafenwirkung auf die inneren Organe der Ratten wurden bedeutende Veränderungen in den Nebennieren, der Leber und den Nieren beobachtet.

SUMMARY

V. Galea, Rodica Comes, Natalia Galatâr — TOXICITY OF CLAFENE. NOTE III. CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE TOXICITY OF CLAFENE BY A CHRONIC EXPERIMENT IN RATS

The authors have determined the toxic effects of Clafene by a chronic experiment in rats of the Wistar strain that have received Clafene by way of mouth, together with the food for a total duration of 180 days. The amount of Clafene administered was as follows: $1/2\ DL_{50}$; $5\ DL_{50}$ and $15\ DL_{50}$. The highest dose determined the death of the rats in 100% of the cases in 70 days. The dose of $5\ DL_{50}$ manifested its effects by preventing the ponderal increase of the animals for the entire duration of the experiment and for 90 days after the experiment was ended. The highest dosage determined bone-marrow inhibition as well as inhibition of the lymphopoiesis. Biochemical determinations carried out have evidenced: a lowering of the vitamin A concentration in the liver, reduction of NAD and of NADH in the blood, reduction of liver citric acid, the absence of cysteine and of methionine from the chromatograms of serum aminoacids. Significant changes were induced by Clafene in the adrenal glands, liver and kidneys of the rats.

РЕЗЮМЕ

В. Галя, Родика Комес, Наталия Галатыр — ТОКСИЧНОСТЬ КЛАФЕНА. СООБЩЕНИЕ III. К ВОПРОСУ ТОКСИЧНОСТИ КЛАФЕНА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ОПЫТА НА КРЫСАХ

Авторы исследовали вредное действие клафена в условиях хронического эксперимента на белых крысах Уэстер, которым препарат назначался пероральным путем вместе с пищей всего в течение 180 дней в дозе $1/2 \times DL_{50}$; $5 \times DL_{50}$ и $15 \times DL_{50}$. Наиболее высокие дозы ($15 \times DL_{50}$) обусловливали 100 % смертность крыс в течение 70 дней. Доза клафена равная $5 \times DL_{50}$ проявляла свою токсичность значительным торможением прибавки веса у крыс во время назначения препарата а также и спустя 90 дней после прекращения его назначений.

Наиболее высокая доза препарата ($15 \times DL_{50}$) вызывала торможение медулярного гематопоеза, а также и лимфопоеза. Биохимические определения указали на снижение содержания витамина А в печени, снижение Н А Д, Н А Д Н в крови при наиболее высокой дозе, снижение содержания лимонной кислоты в печени, отсутствие цистеина и метионина в хроматограммах сывороточных аминовых кислот. Во внутренних органах крыс примененные дозы клафена вызывали значительные изменения на уровне надпочечников, печени и почек.

Cercetări asupra alcaloizilor din Thalictrum minus L.

I. Ciulei, P. A. Ionescu

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Pe baza unui studiu comparativ al metodelor de extragere a alcaloizilor din speciile de Thalictrum, s-a stabilit un procedeu pentru extragerea și purificarea unor alcaloizi din părțile subterane ale plantei Thalictrum minus L., specie mult răspîndită în flora țării noastre.*

Pentru urmărirea procesului de extracție și identificare a alcaloizilor, s-a folosit cromatografia în strat subțire. S-au stabilit și folosit noi sisteme selective de solvenți pentru separarea bazelor cuaternare.

Din fracțiunea alcaloizilor terțiari s-au separat 6 spoturi alcaloidice fluorescente în U.V.

Din totalul bazelor cuaternare au fost izolați trei alcaloizi : berberina, un alcaloid cu o structură apropiată berberinei și magnoflorina. Identificarea acestor substanțe s-a făcut cromatografic, prin determinarea punctelor de topire și prin spectrele U.V. și I.R.

Experimentările farmacodinamice efectuate au confirmat că fracțiunea bazelor terțiare prezintă proprietăți hipotensive și antispasmodice evidente.

Thalictrum minus L. — *Acțiune hipotensivă*
Alcaloizi — *Acțiune antispasmodică*
Cromatografie în strat subțire

Cercetările tot mai numeroase efectuate în ultimul timp asupra speciilor din genul *Thalictrum,* au condus la izolarea unor alcaloizi cu nucleu izochinolinic, bis-benzil-tetrahidroizochinolinic și aporfinic.

Experimentările farmacodinamice făcute cu aceste baze au arătat că unele au proprietăți hipotensive și spasmolitice, iar altele sînt sedative ale S.N.C. (11, 10, 19, 6).

Cercetări recente semnalează proprietățile citostatice ale extractelor din diverse specii ale genului *Thalictrum* (20).

În medicina populară aceste plante sînt folosite pentru acțiunea lor diuretică, febrifugă, antispastică (2, 13, 15).

Printre speciile cele mai des folosite în medicina populară se remarcă și *Thalictrum minus* L., plantă foarte răspîndită în țara noastră.

Thalictrum minus L., denumită popular rutișor, este o ranunculacee perenă, ierbacee, înaltă de 30—120 cm, cu tulpină ramificată la noduri și ușor îndoită. Frunzele sînt pețiolate, cu limbul de 2—3 ori penat, lat triunghiulare. Florile sînt mici, galbene și dispuse în paniculă, iar fructele sînt nucule sesile, erecte și longitudinal costate. Planta înflorește din luna mai pînă în august și este răspîndită în aproape toată țara, pe coline ierboase, la marginea pădurilor de la cîmpie pînă în regiunile montane și subalpine (1).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Extracţia alcaloizilor totali

Materialul necesar a fost colectat din Pădurea Pasărea de lîngă Bucureşti şi de pe Dealul Mare, Judeţul Prahova. Uscarea s-a făcut pe cale naturală şi apoi artificial la 60°C.

Produsul vegetal uscat, constituit din părţile subterane ale plantei, a fost pulverizat şi apoi extras.

Pentru extragerea alcaloizilor totali s-a folosit un procedeu stabilit pe baza unui studiu critic comparativ al unora dintre metodele de extracţie indicate în literatura de specialitate pentru alcaloizii din *Thalictrum* (3, 4, 8, 11, 18).

Prin metoda folosită se realizează totodată şi o separare a celor două fracţiuni bazice alcaloidice : cuaternară şi terţiară.

Fazele principale ale procesului de extragere :

— epuizarea produsului vegetal cu CH_3OH într-un aparat Soxhlet ;

— concentrarea extractului metanolic sub presiune redusă pînă la o consistenţă semisolidă ;

— purificarea extractului semisolid prin tratare cu o soluţie de HCl 2% la cald, urmată de spălarea extractului apos acid cu eter ;

— precipitarea alcaloizilor terţiari cu o soluţie de NH_3 25% şi separarea lor din soluţie ;

— soluţia apoasă alcalină se agită cu eter, extractele eterice se concentrează, iar reziduul se adaugă precipitatului obţinut (în acest mod se obţine totalul alcaloidic terţiar brut) ;

— soluţia alcalină apoasă rămasă se aduce la pH 6 şi se concentrează în vid. Reziduul astfel obţinut conţine totalul alcaloidic cuaternar brut.

Separarea şi identificarea unor alcaloizi prin cromatografie

Pentru separarea şi identificarea unor alcaloizi şi mai ales pentru verificarea etapelor extracţiei şi izolării alcaloizilor, s-a folosit cromatografia în strat subţire.

Metoda de lucru

Prepararea cromatoplăcilor : Silicagel G (10 g + 22 g apă). Plăci de sticlă 10 × 20 cm ; grosimea stratului 0,35 mm ; uscare la 105°C, 30 de minute.

Sisteme de solvenţi. S-au folosit 8 sisteme de solvenţi, menţionate în literatura de specialitate, atît pentru separarea alcaloizilor din *Thalictrum*, cît şi pentru separarea alcaloizilor din alte genuri (4, 3, 9, 14, 16, 17).

1. Pentru separarea alcaloizilor cuaternari în afara sistemelor de solvenţi menţionate în literatură s-au folosit sistemele :

a) n propanol + amoniac 25% (22 + 9) ;

b) n propanol + amoniac 25% + apă (4 + 2 + 1), utilizat de Cieszynski şi colab. (3) în cromatografia pe hîrtie.

2. Pentru separarea alcaloizilor terţiari s-au folosit sistemele :

a) benzen + metanol + izopropanol (9 + 1 + 1) ;

b) benzen + metanol (80 + 20).

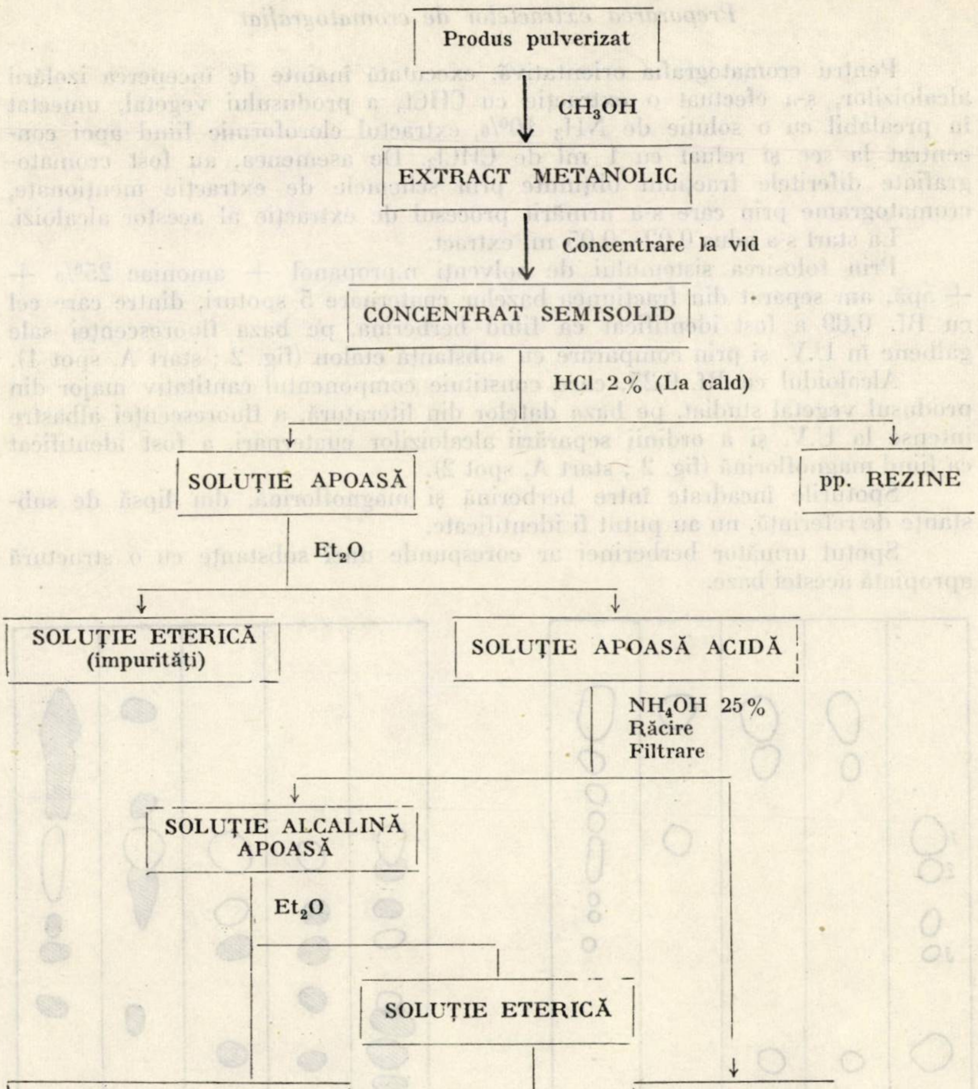


Fig. 1. — Schema extracţiilor alcaloizilor totali.

Punerea în evidenţă a spoturilor

a) examinarea cromatoplăcilor la U.V. ;

b) pulverizarea cromatoplăcilor cu reactiv Dragendorff, modificat de Munier.

Pentru cromatografia orientativă, executată înainte de începerea izolării alcaloizilor, s-a efectuat o extracţie cu $CHCl_3$ a produsului vegetal, umectat în prealabil cu o soluţie de NH_3 10%, extractul cloroformic fiind apoi concentrat la sec şi reluat cu 1 ml de $CHCl_3$. De asemenea, au fost cromatografiate diferitele fracţiuni obţinute prin schemele de extracţie menţionate, cromatograme prin care s-a urmărit procesul de extracţie al acestor alcaloizi. La start s-a adus 0,02—0,05 ml extract.

Prin folosirea sistemului de solvenţi n.propanol + amoniac 25% + + apă, am separat din fracţiunea bazelor cuaternare 5 spoturi, dintre care cel cu Rf. 0,69 a fost identificat ca fiind berberina, pe baza fluorescenţei sale galbene în U.V. şi prin comparare cu substanţă etalon (fig. 2 ; start A, spot 1). Alcaloidul cu Rf. 0,25, care constituie componentul cantitativ major din produsul vegetal studiat, pe baza datelor din literatură, a fluorescenţei albastre intense la U.V. şi a ordinii separării alcaloizilor cuaternari, a fost identificat ca fiind magnoflorină (fig. 2 ; start A, spot 2).

Spoturile încadrate între berberină şi magnoflorină, din lipsă de substanţe de referinţă, nu au putut fi identificate.

Spotul următor berberinei ar corespunde unei substanţe cu o structură apropiată acestei baze.

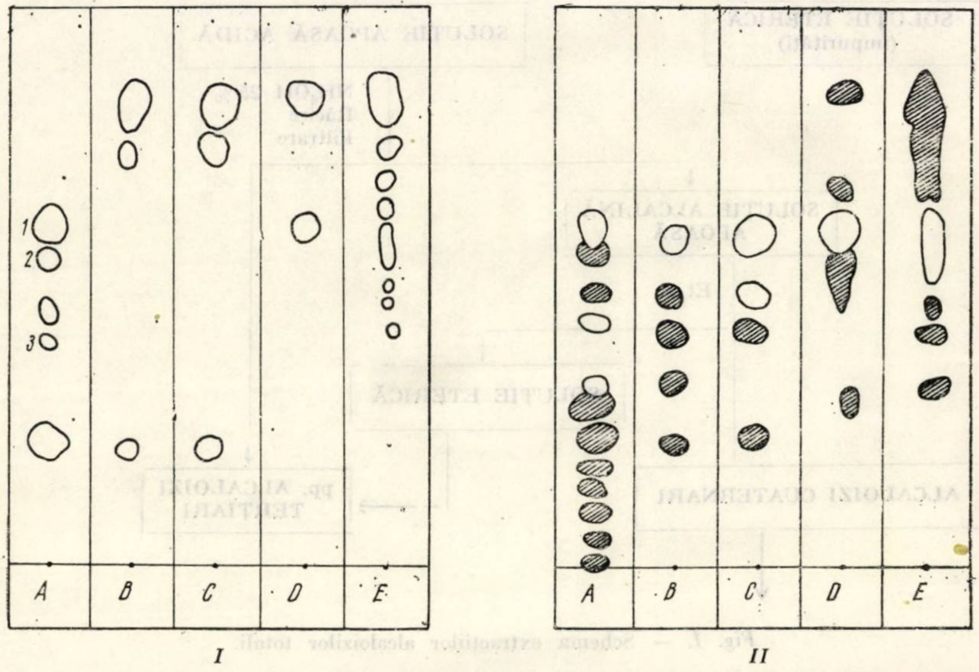


Fig. 2. — Cromatogramele bazelor cuaternare *(A)* şi terţiare *(B, C, D, E)* (I — reactiv Dragendorff; II — la U.V.).

Rezultate asemănătoare s-au obţinut şi prin folosirea sistemului propanol-amoniac 25% (berberina Rf. 0,63, magnoflorina Rf. 0,53), sistem de solvenţi stabilit de noi.

Separarea alcaloizilor terţiari prin sistemele de solvenţi amintite nu dau rezultate satisfăcătoare (fig. 2, start B, C, D şi E).

Pentru separarea alcaloizilor terţiari, cele mai bune rezultate s-au obţinut cu sistemele : benzen + metanol + izopropanol şi benzen + metanol, sisteme citate în literatura de specialitate ca avînd o mare putere de separare pentru alcaloizi din opiu (14, 17).

Prin folosirea sistemului benzen + metanol, din fracţiunea alcaloizilor terţiari s-au separat 6 spoturi, din care 3 net delimitate.

Rezultate mai bune s-au obţinut cu sistemul de solvenţi benzen + metanol + izopropanol, care asigură separare a 8 spoturi, dintre care : 2 situate în imediata apropiere a punctului de start, corespunzătoare berberinei şi magnoflorinei (fluorescenţă în U.V.), iar următoarele 6 spoturi reprezintă baze terţiare, care în lumina U.V. prezintă o fluorescenţă verzuie (fig. 3, start 3).

Studiul unor alcaloizi cuaternari

Avînd în vedere raportul cantitativ dintre alcaloizii cuaternari şi cei terţiari, existenţi în părţile subterane ale plantei, raport care înclină mult spre alcaloizii cuaternari, ne-am îndreptat cercetările îndeosebi asupra acestei fracţiuni. În acest sens am aplicat un procedeu de purificare-izolare, rezultat prin modificarea unei tehnici de lucru, folosită cu bune rezultate la izolarea alcaloizilor cuaternari din Magnolia, *Thalictrum* şi *Lophophora williamsii* (5, 12).

Fig. 3. — Cromatogramele bazelor terţiare (I — reactiv Dragendorff ; II — la U.V.).

În principal, acest procedeu constă din următoarele faze :

— Purificarea totalului alcaloidic cuaternar prin precipitare cu raineckat de amoniu şi apoi desfacerea complexului cu Ag_2SO_4 soluţie apoasă saturată, obţinîndu-se alcaloizii cuaternari sub formă de sulfaţi în soluţie hidroacetonică.

— Concentrarea soluţiei hidroacetonice sub presiune redusă, care, prin răcire, depune o substanţă galbenă — compus nr. 1.

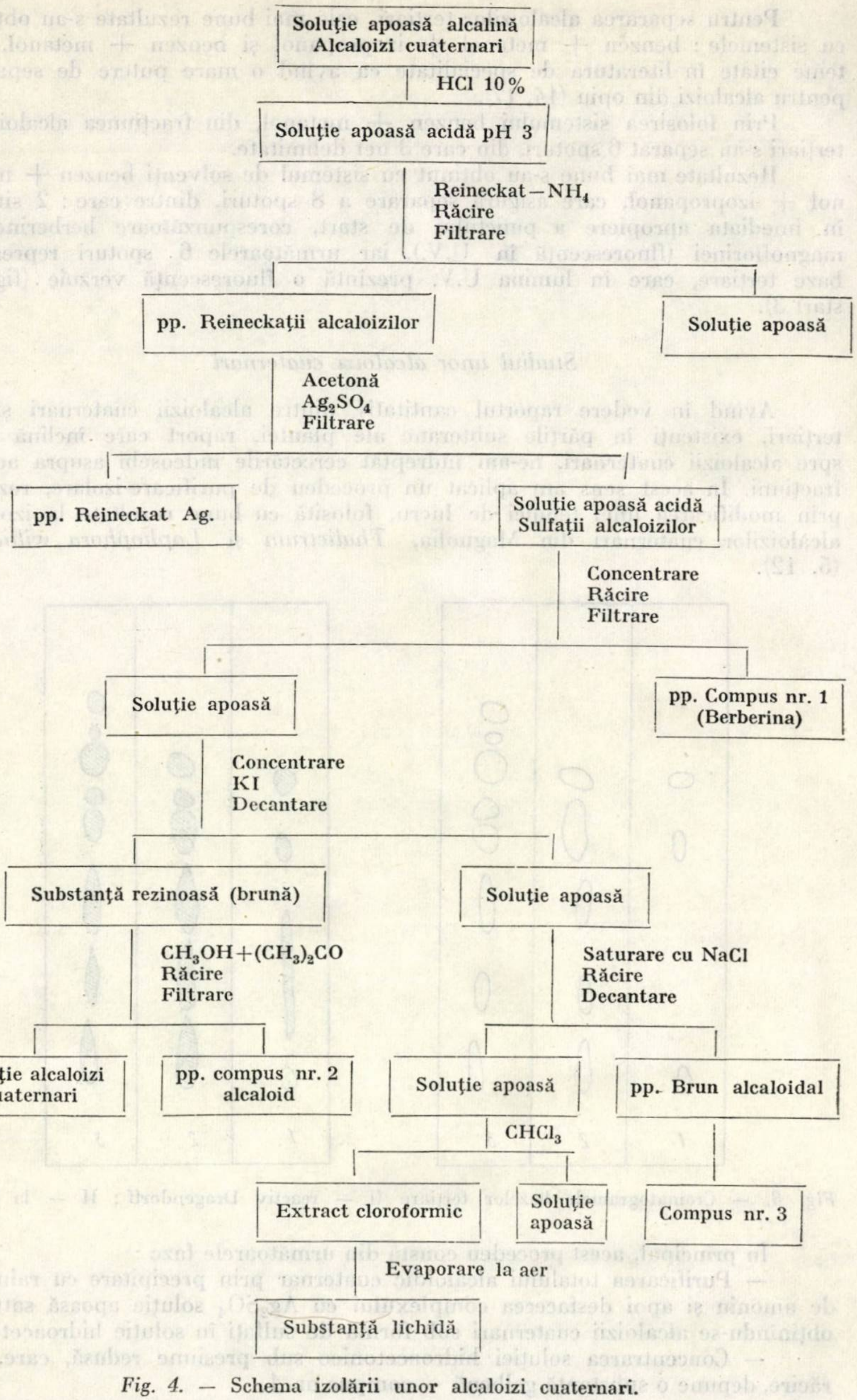


Fig. 4. — Schema izolării unor alcaloizi cuaternari.

Această substanţă, prin dizolvare în apă fierbinte şi răcire, cristalizează sub formă de ace mici, galbene.

— Concentrarea în continuare a soluţiei hidroacetonice la volum mic şi precipitarea alcaloizilor cuaternari sub formă de ioduri, prin tratare cu o soluţie de KI 50%. Din soluţie separă o masă rezinoasă brună, care, dizolvată într-un solvent mixt, lasă se se depună la rece un precipitat galben — compus nr. 2.

— Prin tratarea soluţiei apoase (rămasă după separarea rezinei) cu NaCl, se depune un precipitat brun, care, prin purificare din apă saturată cu NaCl, conduce la un precipitat brun deschis. Se dizolvă în metanol: compus nr. 3,

Deoarece la cromatografiere, primii doi compuşi au arătat o comportare asemănătoare, valorile Rf-urilor fiind apropiate, pentru stabilirea structurilor lor chimice s-a considerat necesară efectuarea unor determinări spectrale în U.V. şi I.R. Pe baza datelor furnizate de cromatografie, determinarea punctului de topire şi spectroscopie în U.V. şi I.R., s-a constatat că primul compus este berberina, iar al doilea o substanţă cu o structură chimică foarte apropiată de a berberinei.

Cel de al treilea compus s-a stabilit a fi identic cu magnoflorina, prezentînd caracteristicile cromatografice ale acesteia şi acelaşi punct de topire sub forma de iodură (249—251°C desc.) cu cel indicat de literatură (8).

Acţiune farmacodinamică

În vederea confirmării acţiunii farmacodinamice descrise în literatura de specialitate pentru alcaloizii din *Thalictrum minus*, a fost efectuată testarea celor două fracţiuni de baze alcaloidice izolate din specia ce creşte în flora ţării noastre.

În acest scop am folosit tehnicile curente pentru determinarea acţiunii hipotensive şi spasmolitice (7).

a) Acţiunea fracţiunii alcaloizilor terţiari din *Thalictrum minus* L. asupra tensiunii arteriale.

Ca animale de experienţă au fost utilizaţi cobaii, anesteziaţi cu uretan, soluţiile de alcaloizi terţiari au fost administrate intravenos (0,2 ml soluţie = 0,22/g produs vegetal). Se constată o scădere netă a tensiunii arteriale şi apoi o revenire lentă la normal (după aproximativ 30 de minute).

Rezultatele acestei experimentări sînt reproduse în fig. 5.

Fracţiunea alcaloidică cuaternară, experimentată în aceleaşi condiţii, nu produce decît un foarte slab efect hipotensiv.

b) Acţiunea alcaloizilor din *Thalictrum minus* asupra musculaturii netede intestinale.

Studiul acţiunii spasmolitice s-a efectuat prin cercetarea efectului antagonist al totalului alcaloidic faţă de contracturi ale musculaturii netede din intestinul izolat, produse cu o soluţie de clorură de bariu.

În acest scop s-a utilizat un fragment de duoden de şobolan montat într-o baie de organ şi după administrarea a trei doze de clorură de bariu, urmate fiecare de spălare, am adăugat şi soluţia de alcaloizi terţiari (0,1 ml soluţie = 0,33 g produs vegetal), cînd apare o scădere evidentă a tonusului musculaturii netede intestinale. După două minute s-a administrat o nouă doză de clorură de bariu şi se observă doar o creştere neînsemnată a contracţiilor. Se continuă apoi administrarea repetată din 5 în 5 minute a dozelor de clorură de bariu, urmate de spălare, observîndu-se revenirea treptată a contracţiilor la normal (fig. 6). Totalul alcaloidic cuaternar, verificat prin acelaşi test, s-a dovedit inactiv.

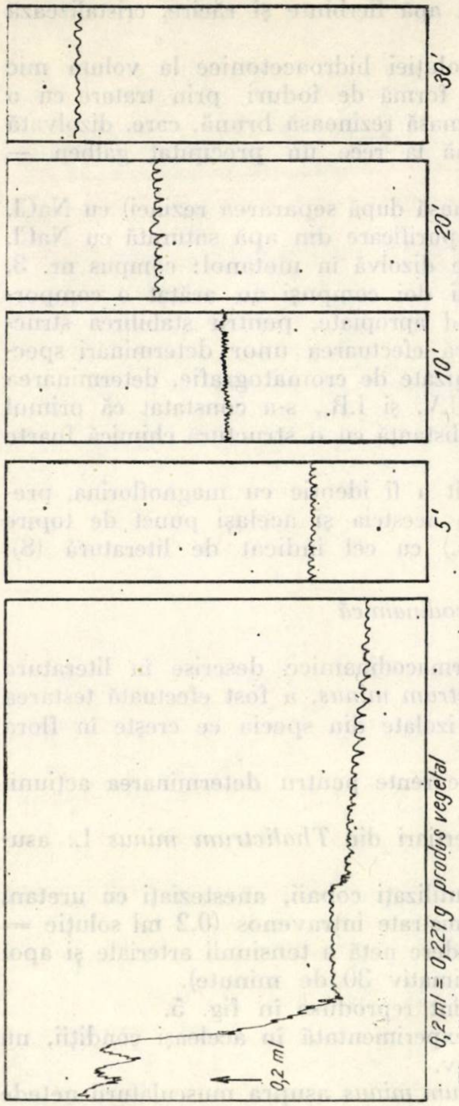


Fig. 5. — Acţiunea totalului alcaloizilor terţiari asupra tensiunii arteriale la cobai.

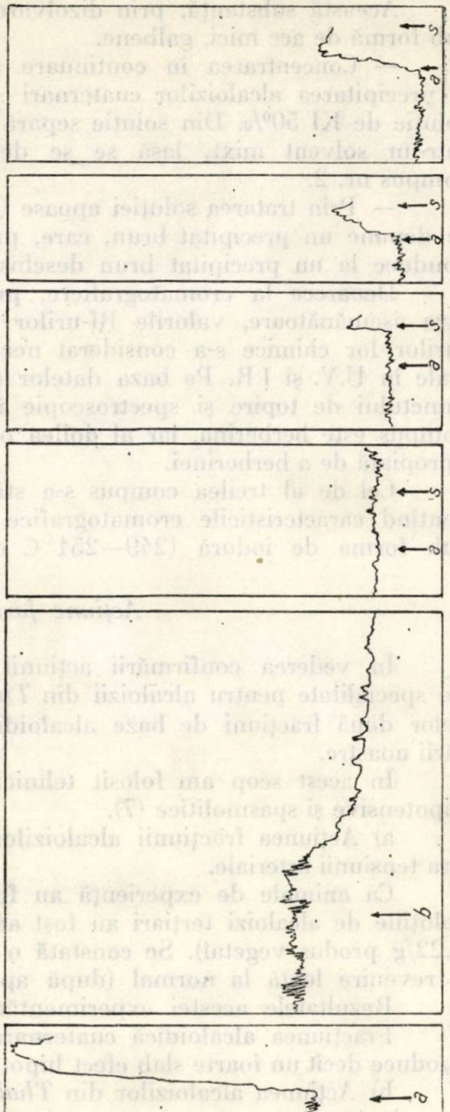


Fig. 6. — Acţiunea totalului alcaloidic terţiar asupra intestinului izolat de şobolan.

CONCLUZII

Studiul comparativ al metodelor de extracţie a alcaloizilor din speciile de *Thalictrum* ne-a condus la stabilirea unui procedeu adecvat pentru extragerea şi purificarea alcaloizilor din părţile subterane de *Thalictrum minus* L., specie foarte răspîndită în flora ţării noastre.

Folosind cromatografia în strat subţire am urmărit procesul de extracţie şi am identificat alcaloizii din rădăcinile plantei studiate.

Am stabilit noi sisteme de solvenţi pentru separarea cromatografică a bazelor cuaternare. Din această fracţiune am separat 6 spoturi alcaloidice şi am izolat trei alcaloizi : berberina, un alcaloid cu o structură chimică apropiată berberinei şi magnoflorina, care au fost identificaţi cromatografic, prin punctele lor de topire şi prin spectre în U.V. şi I.R. (pentru primii doi alcaloizi).

Din fracţiunea bazelor terţiare am separat cromatografic 6 alcaloizi fluorescenţi la U.V.

Experimentările farmacodinamice efectuate de noi confirmă acţiunea hipotensivă şi antispasmodică a alcaloizilor din fracţiunea bazelor terţiare.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Flora R.P.R., vol. II, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1963.
2. CHOPRA R. N. şi colab. — Glossary of Indian Medicinal Plants, Council of Scientific and Industrial Research, New-Delhi, India, 1962, 243.
3. CIESZYNSKI T., BORKOWSKI B. — Alkaloidy w. Rodzayn *Thalictrum* L, *Acta Pol. pharm.*, 1965, *22*, 3, 265.
4. FONG H. S. H., BEAL L. J., CAVA P. M. — Alkaloids of Thalictrum VII. Isolation of Alkaloids from the Roots of *Thalictrum rochebrunianum, Lloydia,* 1966, 29, 2, 94—100.
5. FUJITA E., TOMIMATSU T. — Alkaloids of *Thalictrum thunbergii* I. A Quarternary Base in the Root, *Pharm. Bull. (Tokyo),* 1956, 4, 489—491 ; 1957, C.A. 51, 13886 h.
6. DALEVA L. şi colab. — *Farmatia (Sofia),* 1960, *10,* 1, 15—17.
7. DOBRESCU D. — Lucrări practice de farmacodinamie, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1967, 39, 125, 225.
8. DOSKOTCH W. P., SCHIFF L. P., BEAL L. J. — Alkaloids of *Thaliotrum* XI. Isolation of Alkaloids from *Thalictrum minus var adiantifolium, Lloydia,* 1969, 32, 1, 29—35.
9. GHEORGHIU A., IONESCU-MATIU EL., CALCANDI V. — Separarea şi identificarea unor alcaloizi din *T. minus var elatum, Stud. Cercet. Biochim.,* 1965, 8, 193—198.
10. HAHN R. A., NELSON W. J., TYE A., BEAL L. J. — Pharmacological Activity of Thalicarpine, *J. Pharm. Sci.,* 1966, *55,* 5 466.
11. KUPCHAN S. M., CHAKRAVARTI K. K., NAOKATA YOKOYAMA — *Thalictrum alkaloids* I. *Thalicarpine,* a new hypotensive Alkaloid from *Thalictrum dasycarpum, J. Pharm. Sci.,* 1963, *52,* 10, 985.
12. NAKANO T. — *Pharm. Bull. (Tokyo),* 1954, 2, 321—334 ; 1956, C.A. 50, 6475 e.
13. OSSADCHA-JANATA N. — Herba used in Ukrainian Folk Medicine. Research program in the U.S.S.R., New York Garden, 1952, 14—16.
14. PAEY, SENG BOUW — *Suara Pharm.,* 1967, *10,* 4, 91—96 ; 1968, CA, 69, 21936 z.
15. SEKIGUCHI H. — *Yakugaku Zasshi,* 1960, 80 ; C.A. 65, 7631.
16. SHAMMA M., DUDOCK S. B. — *Thalictrum* Alkaloids V. Isolation, *J. Pharm. Sci.,* 1968, *57,* 2, 262.

17. STAHL E. — Thin-Layer Cromatography, 1965.

18. TOMIMATSU T., GHARBO R. C., BEAL L. J. — Alkaloid of *Thalictrum* V, *J. Pharm. Sci.,* 1965, *54,* 9, 1 390.

19. TASHBAEV KH. I., SULTANOV M. B. — Farmakol Alkaloidov, Akad. Nauk. Urb S.S.R., 1963, 2, 197—212.

20. VAN OS. F. H. L. — Cytostatic Plants, *Farmaco, Ed. Sci.,* 1970, *25,* 6, 454—458 ; C.A. 73, 73791 a.

Articol intrat în redacţie la 10.VIII.1972.

Indicele de clasificare : 547.94:615.32 Thalictrum minus L.

RÉSUMÉ

I. Ciulei, P. A. Ionesco — RECHERCHES SUR LES ALCALOÏDES CONTENUS DANS LE THALICTRUM MINUS L.

En se basant sur une étude comparative des méthodes d'extraction des alcaloïdes à partir des espèces de *Thalictrum,* on a établi un procédé pour l'extraction et la purification de certains alcaloïdes contenus dans les parties souterraines de la plante *Thalictrum minus L.,* espèces très répandue dans la flore de notre pays.

Afin de suivre le procès d'extraction et d'identification des alcaloïdes, on a utilisé la chromatographie en couche mince. On a établi et utilisé de nouveaux systèmes sélectifs de solvants pour la séparation des bases quaternaires. À partir de la fraction des alcaloïdes tertiaires on a séparé 6 spots alcaloïdiques fluorescents en U.V.

Sur le total des bases quaternaires ont été isolés trois alcaloïdes : la berbérine, un alcaloïde à structure proche de la berbérine et la magnoflorine. L'identification de ces substances a été faite par voie chromatographique, par la détermination des points de fusion et par les spectres U.V. et L.R. Les expérimentations pharmacodynamiques effectuées ont confirmé que la fraction des bases tertiaires présente des propriétés hypotensives et antispasmodiques évidentes.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Ciulei, P. A. Ionescu — UNTERSUCHUNGEN DER ALKALOIDE AUS THALICTRUM MINUS L.

Aufgrund einer vergleichenden Untersuchung der Extraktionsmethoden von Alkaloiden aus den Thalictrumarten bestimmte man einen Vorgang für die Extraktion und Reinigung einiger Alkaloide aus dem im Boden befindlichem Teil von *Thalictrum minus* L., einer weit verbreiteten Pflanzenart in unserem Land.

Um den Extraktions- und Identifizierungsvorgang der Alkaloide zu überwachen, benützte man die Dünnschichtchromatographie. Man bestimmte neue selektive Lösungssysteme zur Trennung der quartären Basen. Aus der Fraktion der tertiären Alkaloide wurden 6 Alkaloid- Spots getrennt, die im U.V. Licht fluoreszent waren.

Aus der Gesamtheit der quartären Basen wurden 3 Alkaloide isoliert : Berberin, ein Alkaloid mit berberinähnlicher Struktur und Magnoflorin. Die Identifizierung dieser Substanzen erfolgte chromatographisch, durch Bestimmung, der Schmelzpunkte und durch I.R. oder V.V. Spektren. Die durchgeführten pharmakodynamischen Versuche bestätigen, dass die Fraktion der tertiären Basen deutliche blutdrucksenkende und antispastische Eigenschaften haben.

SUMMARY

I. Ciulei, P. A. Ionescu — STUDIES ON THE ALCALOIDS FROM THALICTRUM MINUS L.

On the basis of a comparative study of the methods employed in the extraction of alcaloids from various species of *Thalictrum* a procedure was established for the extraction and the purification of some alcaloids from the subterranean parts of *Thalic-*

trum minus L., a species that is widely distributed in our country. Thin-layer chromatography was employed for the follow-up of the extraction and for the identification of the alcaloids. New selective systems were established and employed for the separation of quaternary bases. From the fraction of tertiary alcaloids 6 alcaloidic spots were separated displaying fluorescence in U.V. light. From the total of quaternary bases three alcaloids were isolated : berberine, another alcaloid with a structure similar to that of berberine, and magnoflorine. The identification of these substances was achieved with chromatographic methods, by the determination of melting points and by U.V. and I.R. spectra. Pharmacodynamic experiments that have been carried out have confirmed that the fraction of tertiary bases presents hypotensive properties and evident anti-spasmodic effects.

РЕЗЮМЕ

И. Чулей, П. А. Ионеску — ИССЛЕДОВАНИЕ АЛКАЛОИДОВ СОДЕРЖАЩИХСЯ В РАСТЕНИИ *THALICTRUM MINUS L.*

На основании сравнительного исследования методов вытяжки алкалоидов из растительных видов *Thalictrum* авторы разработали метод извлечения и очистки некоторых алкалоидов из подпочвенных частей растения *Thalictrum minus L.*, весьма распространенного вида в флоре Социалистической Республики Румыния.

Для наблюдения процесса извлечения и идентификации алкалоидов применялся хроматографический тонкослойный метод, а также и новые селективные системы растворителей для отделения кватернальных оснований. Фракции из третичных алкалоидов были отделены 6 флуоресцентных алкалоидных спотов в ультрафиолетовом спектре.

Из всего числа кватернальных оснований были выделены 3 алкалоида: берберин, алкалоид со структурой приближающейся к структуре берберина и магнофлорин. Идентификация этих препаратов была осуществлена хроматографически путем определения точек плавления, а также при помощи У.К. и И.К. спектров. Осуществленные фармакодинамические экспериментальные исследования подтвердили, что фракция третичных оснований обладает выраженными гипотензивными и антиспазматическими свойствами.

REFERATE

EFECTELE ANTITREMORINICE ALE UNOR DERIVAŢI DE MONO- ŞI DIACILOXITROPAN, **B. E. Leonard**, Arch. intern. Pharmacodyn, 1972, 196, 1, 93—97

Se cercetează o serie de 9 esteri ai acidului tiglic cu pseudotropina (trigloidina) care prezintă efecte antiparkinsoniene asemănătoare atropinei, dar cu acţiuni secundare mult mai reduse.

Studii preliminare au permis selectarea acestor nouă compuşi, care au fost testaţi în ceea ce priveşte antagonizarea tremorinei, respectiv a tremorului, salivaţiei, hipotermiei produse de acest agent chimic.

Se stabileşte că : 3 β-senecioniloxitropanul antagonizează cel mai intens hipotermia indusă de tremorină. Efecte mai reduse au avut : izomerul α, (±) ditigloiloxitropanul şi 3,6-ditigloiloxitropanul şi numai la dozele cele mai mari (40 mg/kilocorp).

Nici una din substanţe nu a modificat tremorul dat de tremorină.

Asupra salivaţiei a avut efect compusul 3,6-di-(2-metoxibutiriloxi)-tropanul.

Faţă de atropină-sulfat şi benzatropinmetan-sulfonat, luate ca substanţe de referinţă, din cele 9 substanţe cercetate pare să fie interesantă din punct de vedere terapeutic numai 3-β-senecioniloxitropanul.

Elena Cristea

EFECTUL HEMOLITIC AL UNOR DERIVAŢI DE FENOTIAZINĂ. CERCETAREA *IN VITRO* ŞI *IN VIVO*, **J. Santos-Martinez, T. A. Aviles, J. A. Laboy-Torres**, Arch. intern. Pharmacodyn., 1972, 196, 1, 83—92

Unii derivaţi substituiţi ai fenotiazinei, printre care şi clorpromazina, influenţează *in vitro* şi *in vivo* rezistenţa globulară

a hematiilor. La concentrații mici, clorpromazina, ca și unele substanțe din aceeași clasă, pot inhiba hemoliza produsă de soluțiile hipotone și efectul unor agenți hemolitici ca ureea și glicerina.

Clorpromazina scade procesul spontan de hemoliză care are loc în sîngele conservat, pe cînd promazina previne creșterea fragilității hematiilor.

S-a sugerat că ar exista o interacțiune între clorpromazină și membrana eritrocitelor, care ar avea ca rezultat o scădere a trecerii apei în celule, influențîndu-se procesul de turgescență și hemoliză al hematiilor.

Autorii abordează cercetarea efectului clorpromazinei și promazinei asupra globulelor roșii umane *(in vitro)* și a celor din sîngele de cîine *(in vivo)*. Experimentările *in vitro* au fost efectuate în prezența sau în absența acidului palmitic și a glucozei — ceea ce a permis evidențierea lipsei efectului protector al acidului palmitic. Efectul hemolitic al celor două fenotiazine studiate a fost decelat atît *in vitro* cît și *in vivo*. În cadrul discuțiilor, autorii arată că acțiunea hemolitică a clorpromazinei și promazinei pare a fi datorită creșterii permeabilității membranei celulelor roșii pentru apă sau pentru macromolecule cu eliberarea hemoglobinei în mediul înconjurător.

Elena Cristea

ACȚIUNILE CARDIOVASCULARE ALE BUNOLOLULUI, **R. D. Robson, H. R. Kaplan**, J. Pharmacol. and Expt. Ther., 1970 (1), 157–167

Bunolol, derivat de naftalen cu acțiune β-adrenolitică, a fost cercetat pentru stabilirea efectelor asupra inimii și vaselor. Înrudit cu propranololul (Inderal), care are acțiune directă deprimantă cardiacă, Bunolol pentru a putea fi utilizat în terapeutică trebuie să se precizeze gradul în care influențează funcțiile miocardului.

Se lucrează pe cîini narcotizați, la care se stimulează nervii cardioacceleratori cu ajutorul curentului electric de diferite intensități. De asemenea se mai urmărește modificarea stimulării cardiace produse de izoproterenol (agent β-adrenergic) de doze variate de Bunolol.

Față de propranolol, cercetat în aceleași condiții, Bunolol este de 3 ori mai activ atît asupra aritmiei produse de stimularea electrică a miocardului, cît și față de efectele izoproterenolului.

Bunolol are o acțiune specifică și aproape egală pe receptorii β-adrenergici din miocard și fibra musculară netedă din vase. Substanța nu are efecte β-simpatomimetice.

Elena Cristea

Contribuţii la dozarea alcaloizilor. Noi metode de dozare în mediu neapos. Nota III. Determinarea papaverinei

Gh. Morait

Disciplina de chimie analitică, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT *În lucrare se face o trecere în revistă a metodelor de dozare acido-bazică în mediu neapos a alcaloizilor, indicîndu-se mediile de titrare, soluţiile reactive şi indicatorii. În acelaşi timp se menţionează o serie de observaţii asupra metodelor. Se descriu apoi noi tehnici de dozare protometrică anhidră, folosind amestecul de solvenţi : acid acetic, cloroform şi dioxan (2 : 1 : 1) sau acid formic anhidru, cloroform şi dioxan, indicatori: tropeolina OO în soluţie cloroformică 0,1%, sau benzopurpurina 0,1%, iar ca soluţie titrantă, acidul percloric 0,1, în dioxan.*

În cazul dozării clorhidratului de papaverină este necesară folosirea şi a acetatului mercuric, pentru anularea funcţiei acide corelative din sarea de alcaloid şi manifestarea funcţiei bazice a alcaloidului, exaltată de solventul organic. Folosirea solventului acid formic prezintă avantajul că micşorează polaritatea părţii acide din săruri în insuficientă măsură, făcînd posibilă titrarea directă.

Alcaloizi *Solvent*
Dozare *Acidul formic*

Caracterele fizicochimice ale alcaloizilor şi în primul rînd bazicitatea lor, determină cele mai variate comportări ale acestora, comportări care au fost folosite şi în analiza lor.

Funcţia bazică intrinsecă a alcaloizilor, conferită de perechile de electroni neparticipante de la atomii de azot, au permis, sub acţiunea solventului, manifestarea bazicităţii extrinsece. Dar prin efectele prototropice şi dielectrice ale mediilor, aceste funcţii s-au manifestat diferit, încît titrările acido-bazice în soluţie apoasă nu s-au putut aplica decît rareori cu rezultate satisfăcătoare, în majoritatea cazurilor rezultatele fiind necorespunzătoare.

Metoda directă de determinare acido-bazică a alcaloizilor în soluţii apoase poate conduce la rezultate mulţumitoare, dacă sînt respectate următoarele condiţii :

— Funcţia bazică a alcaloidului este suficient de mare ($K_b \sim 10^{-6}$), încît în jurul punctului de echivalenţă să se producă un salt de pH care să poată fi sesizat cu un indicator adecvat.

— Solubilitatea în mediul de reacţie atît a alcaloidului, cît şi a produşilor de reacţie, este relativ mare, pentru a se menţine un sistem omogen în timpul titrării.

— Alcaloidul nu este volatil, respectiv în timpul titrării nu se produc pierderi.

— Reacţia de titrare să nu fie interferată de alte substanţe cu funcţie similară.

Cum în majoritatea cazurilor aceste condiţii nu sînt satisfăcute (şi îndeosebi solubilitatea şi funcţia bazică slabă a alcaloizilor), se recurge la metode indirecte sau prin diferenţă. În principiu acestea constau în tratarea unei probe de alcaloid cu un volum de soluţie titrată de acid, cînd are loc transformarea alcaloidului în sarea corespunzătoare, după care se retitrează excesul de acid fie vizual, fie potenţiometric. La tratare cu hidroxid alcalin trebuie avut în vedere că în soluţie se găsesc doi acizi: acidul mineral netitrat (în exces) şi acidul corespondent al alcaloidului („alcaloidiu"). La aceştia trebuie adăugat şi acidul $[H_3O]^+$ al solventului, care, în apropierea punctului de echivalenţă la concentraţii mici în cei doi acizi mai sus amintiţi, devine deosebit de important în mersul titrării (consumă din reactivul de titrare înainte ca tot acidul mineral să fi fost titrat). Hidroxidul ar putea intra în reacţie atît cu acidul mineral în exces, cît şi cu cationul „idiu", al alcaloidului, acestea din urmă conducînd la eliberarea bazei alcaloidice, greu solubile în apă, care precipită :

$$[\text{AlcalN:N}]^+ + \text{HO}^- = \text{AlcalN:} + H_2O$$

În plus, aşa cum s-a arătat, funcţia acidă a apei intră şi ea în reacţie în jurul punctului de echivalenţă :

$$[H_3O]^+ + \text{HO}^- = 2H_2O$$

Aceste reacţii secundare constituie sursa cea mai importantă de erori în aceste determinări. De aceea va trebui ales indicatorul în aşa fel, încît el să prindă punctul de echivalenţă al reacţiei de neutralizare numai pentru acidul mineral. Indicatorul va trebui să aibă domeniul de viraj în mediu acid şi să cuprindă pH-ul creat de către ionul $[\text{AlcanN:H}]^+$.

Acest procedeu poate fi folosit şi la determinarea sărurilor de alcaloizi cu acizi minerali („titrări prin diferenţă"). Aici însă hidroxidul alcalin cu care se titrează, deplasează complet baza alcaloidică şi pentru ca aceasta să nu precipite, se foloseşte ca mediu un amestec hidroalcoolic sau acetona. Mediul alcoolic prezintă inconveniente legate de caracterul bazic mai pronunţat al alcoolului decît al apei, ceea ce face ca bazele dizolvate să reacţioneze mai slab bazic; în schimb, sărurile acestora sînt mai acide, ceea ce face ca punctul de echivalenţă să poată fi observat cu mai multă precizie.

Solvenţii organici care se adaugă apei în aceste titrări urmăresc de fapt crearea unui sistem monofazic, menţinînd alcaloidul în soluţie, care altfel ar precipita.

Dar aşa cum au arătat diferitele studii, apa, în asociere cu alţi solvenţi, îşi manifestă funcţia de bază sau de acid. Astfel, H. Goldschmidt (1, 2) a găsit prin măsurători de conductanţă că apa are proprietăţi bazice în metanol şi etanol, în timp ce L. S. Guss şi I. M. Kolthoff (3) au studiat caracterul bazic al apei în metanol, etanol şi butanol, folosind o metodă cu indicatori.

Natura acidă a apei în etanol a fost demonstrată de N. F. Caldin şi G. Long (4), care au folosit o metodă cu indicatori, iar J. Koskikallio, printr-o metodă potenţiometrică, demonstrează natura acidă a apei în metanol.

Pentru dozarea alcaloizilor, în afara titrărilor prin deplasare în sistem monofazic, se folosesc şi titrările bifazice. În acest caz se adaugă sistemului un solvent organic nemiscibil cu apa, care dizolvă foarte bine alcaloidul, pe

măsură ce acesta este deplasat din sare de către baza alcalină. Are loc în același timp și o micșorare a pK_a. Solvenții cei mai folosiți în asemenea dozări sînt : cloroformul (5), eterul și alcoolul benzilic (6).

Dar solubilitatea redusă și bazicitatea scăzută a alcaloizilor în apă au făcut ca aceștia să nu poată fi determinați cu bune rezultate prin metode directe în soluții apoase sau amestecuri hidroalcoolice. De aceea s-a recurs la alți solvenți, care să permită înlăturarea în parte sau în totalitate a dezavantajelor protometriei apoase. Începuturile au fost făcute de D. Vorländer, care a folosit ca mediu benzenul, cloroformul și ligroina. J. B. Conant, N. F. Hall, T. H. Werner (7—12) au introdus în practica analitică acidul acetic anhidru ca mediu de titrare pentru determinarea bazelor slabe, acesta fiind astăzi unul din solvenții cei mai folosiți la dozarea bazelor slabe. Ulterior, prin lucrările lor, C. W. Pifer, E. G. Wollish și M. Schmall (13—16) au extins metoda de dozare în mediu de acid acetic anhidru și la determinarea sărurilor (halogenohidrați) prin folosirea acetatului mercuric. Acesta, neutru în mediu de acid acetic, transformă halogenohidrații cu funcție acidă, în acetați cu funcție bazică relativ puternică (HgX_2, care se formează ca produs de reacție, este de asemenea, neutru în acest solvent), care se determină direct cu o soluție de acid percloric sau un alt acid.

Titrările în mediu de acid acetic anhidru se pot face prin metode chimice, folosind indicatori sau prin metode fizicochimice (fotometrice, potențiometrice, conductimetrice etc.).

Dintre indicatorii folosiți cu rezultate satisfăcătoare menționăm : metilvioletul, violetul de cristal (12, 17—20), α-naftolbenzeina (21), benzoilauramina (17), roșul de crezol (22), tropeolina și albastrul de bromfenol (23), albastrul Victoria R (24) etc.

Folosirea celor mai mulți din indicatorii mai sus menționați este limitată la dozarea substanțelor cu bazicitatea de cel puțin $K_b = 10^{-10}$. Dar și în cazurile cînd această condiție este satisfăcută, schimbarea de culoare se observă mai greu, ceea ce face să se recomande citirea în comparație cu o soluție martor (amestec tampon: uree, acid percloric și violet de cristal).

Pentru titrările în acid acetic anhidru se folosește frecvent acidul percloric dizolvat în același solvent sau în dioxan (25).

R. C. Paul și colab. (26) au arătat că acidul fluorosulfonic este ceva mai tare decît acidul percloric în mediu de acid acetic, formînd cu acidul acetic un compus foarte bun conducător de electricitate. E. S. Lane (27) a arătat că acidul trifluormetansulfonic este de tărie comparabilă cu a acidului percloric ca reactiv de titrare în acid acetic, prezentînd și avantajul că nu formează săruri greu solubile.

S-au propus și diferitele amestecuri de acid acetic cu solvenți inerți sau alți solvenți protogenici. Astfel, C. W. Pifer (25) și A. Paulos (28) au arătat că dacă la acid acetic se adaugă hidrocarburi sau derivați ai acestora, dioxan etc., titrările în acest solvent se ameliorează atît prin mărirea efectului de solubilizare, cît și prin faptul că se evidențiază mai clar punctul de echivalență al titrării.

Literatura de specialitate citează numeroase lucrări prin care se dozează alcaloizii și sărurile lor în mediu de acid acetic sau amestecuri de acid acetic și alți solvenți. Astfel, T. Canbäck (29), aplicînd metoda Pifer-Wollish la determinarea halogenohidraților de alcaloizi cu soluția de acid percloric 0,1 n, în prezența cristal-violetului, a determinat clorhidrații de cocaină, efedrină, etilmorfină, morfină, papaverină, pilocarpină și bromhidrații de atropină și hiosciamină.

M. Rink, R. Lux și E. Franken (30) au determinat, de asemenea, o serie de săruri de alcaloizi, în mediu de acid acetic anhidru, cu ajutorul unei soluţii de acid percloric 0,1 n, în acelaşi solvent, folosind Fettblau B drept indicator. În cazul titrării sulfaţilor neutri de alcaloizi, dozarea în mediu de acid acetic anhidru se face numai pentru un echivalent de bază, cel de al doilea găsindu-se sub formă de sulfat acid, încît nu poate fi titrat cu o soluţie de acid percloric.

J. A. Gautier şi F. Pellerin (31) au propus pentru dozarea sulfaţilor bazelor organice în general şi a alcaloizilor în special, folosirea benzidinei, care leagă acidul sulfuric sub forma de sulfat de benzidină, greu solubil în acid acetic. În acelaşi timp, se eliberează baza organică alcaloidică, care este titrată cu o soluţie de acid percloric sau alt titrant. Benzidina, avînd funcţie bazică în acest solvent, este necesar să se adauge în cantitatea cerută de reacţie. Este suficient de a precipita cu acest reactiv, în soluţii de aproximativ 0,1 n, 90% din acidul sulfuric legat de alcoloid, pentru a se obţine rezultate satisfăcătoare.

Deşi acidul acetic este însă unul din solvenţii cei mai folosiţi la dozarea substanţelor bazice, este de menţionat că prezenţa apei în cantitate mai mare de 1% poate determina erori mari. De aceea, se recomandă să se cunoască conţinutul în apă al acidului acetic, care serveşte la prepararea soluţiei de acid percloric sau ca mediu de reacţie. În funcţie de cantitatea de apă determinată, se anhidrizează acidul acetic fie cu anhidridă acetică (15, 32, 33), fie cu triacetilborat. (Se obţine un acid acetic care conţine cel mult 0,2% apă. Anhidrizarea completă a acidului acetic măreşte considerabil intensitatea punctului final al titrării.) M. Rink și colab. (30) au arătat că prin anhidrizarea acidului acetic cu anhidrida acetică se obţin rezultate superioare la dozarea mai multor săruri de alcaloizi. Un mic exces de anhidridă nu afectează determinarea. Folosind acest mediu de titrare, ei au dozat, cu o soluţie de acid percloric 0,1 n în acid acetic şi în prezenţa Fettblau B ca indicator, sărurile : clorhidrat de codeină, clorhidrat de lobelină, tartrat acid de hidrocodonă, tartrat de hidromorfonă. Ei nu au obţinut rezultate bune la dozarea sulfatului de atropină, fosfatului de codeină, sulfatului de chinină și chinidină, a stricninei, cafeinei, teobrominei și teofilinei etc.

M. Rink și R. Lux (34) au atras atenţia că unii alcaloizi ca efedrina, emetina etc., prin încălzire în mediu de acid acetic și mai ales în prezenţa anhidridei acetice, suferă fenomene de acetilare. Folosind un adaos de solvent nepolar (de exemplu benzen), titrarea este stînjenită. Într-o altă lucrare (35) acești cercetători au studiat influenţa benzenului și anhidridei acetice asupra titrării alcaloizilor și sărurilor lor, în mediu de acid acetic anhidru cu acid percloric în acelaşi solvent.

M. Rink și colab. (36), folosind ca mediu de titrare anhidra acetică, au dozat prin metoda potenţiometrică (cu electrozi de sticlă) o serie de săruri de alcaloizi (sulfaţi de atropină, codeină, chinină, stricnină, nitraţi de stricnină, pilocarpină etc.).

H. Ellert, T. Jasinscky, K. Marcinkowska (37) au dozat clorhidraţii de chinină, narceină și sulfatul de chinină, în mediu de acid acetic anhidru, prin metoda fotometrică, precum și cafeina în mediu de anhidridă acetică. În ambele cazuri, au folosit ca reactiv de titrare soluţia de acid percloric 0,1, n în acid acetic și violetul de metil ca indicator.

E. Posgay (38) a titrat alcaloizii purinici folosind ca mediu amestecuri de acid acetic și anhidridă acetică sau anhidridă acetică și un alt solvent inert.

S. Silvestri (39) a dozat ajmalicina cu acid percloric în mediu de acid acetic anhidru folosind ca indicator roşul de chinaldină.

T. Kashima, H. Asahina, J. Shicki (40) au descris dozarea cîtorva alcaloizi şi a sărurilor lor (morfina, teobromina) în mediu de acid acetic anhidru, cu o soluţie de acid percloric, folosind metoda potenţiometrică sau metoda vizuală cu indicator cristal-violetul.

M. Masui, H. Sayo, Y. Wada (41) au titrat mai mulţi alcoloizi cu $K_b > 10^{-10}$ şi sărurile acestora, în acid acetic glacial, prin metoda de înaltă frecvenţă.

Multe baze care nu se pot titra în acid acetic, se pot determina într-un amestec de acid acetic şi anhidridă acetică (42, 43). Aceşti autori şi alţii (44, 45) au folosit chiar anhidrida acetică ca mediu de reacţie.

H. Feltkamp (46) a determinat sulfaţii de atropină, brucină, chinină, sparteină, eserină cu o soluţie de acid percloric 0,1 n în acid acetic, folosind ca mediu de reacţie anhidrida acetică şi albastrul de bromfenol ca indicator. În amestec de anhidridă acetică şi cloroform 1:1 a titrat clorhidraţii de cocaină, codeină, cotarnină, berberină, efedrină, papaverină, chinină, întrebuinţînd verdele malachit ca indicator şi acidul percloric ca titrat.

Song Ling Sin, M. J. Blake (47) au folosit ca mediu de reacţie anhidrida acetică în amestec cu cloroformul şi benzenul (1:1:9) la dozarea cafeinei în amestec cu acidul acetilsalicilic şi acetofenetidina.

R. L. Herd (50) a determinat chinina şi stricnina cu acid percloric în acid acetic, folosind α-naftolbenzeina ca indicator.

Alcaloizii purinici au fost titraţi în mediu de acid acetic folosindu-se indicatori (cristal-violetul, verdele malachit, α-naftolbenzeina, roşul coccionel), sau prin metoda potenţiometrică (49—52, 28). În mediu de acid acetic s-au titrat şi sărurile de alcoloizi (clorhidraţii, după prealabila tratare cu acetat mercuric), folosindu-se, de asemenea, indicatorii (cristal-violet, albastrul Ciba BZL, violetul de metil, verdele malachit, α-naftolbenzeina etc.), metoda potenţiometrică sau fotometrică, precum şi unii complecşi — iodocadmiat de morfină, iodomercurat (II) de morfină etc. Alţi alcaloizi au fost determinaţi în amestecuri de solvenţi. Astfel, brucina a fost determinată în amestec de benzen-cloroform-acid acetic sau cloroform-tetraclorură de carbon-dicloretan şi nitrobenzen-acetat şi etil-acetonitril, cu ajutorul unei soluţii de acid percloric în acid acetic, folosind violetul de cristal ca indicator (53). Alcaloizii purinici au fost dozaţi în mediu de anhidridă acetică şi nitrometan (1:4) cu acid percloric la roşu neutral (32), în benzen (54), în anhidridă acetică sau acid formic şi anhidridă acetică (45), în anhidridă propionică şi acid propionic (56) sau în benzen şi anhidridă acetică (57), în dioxan-cloroform-anhidridă acetică (58), în acid acetic-anhidridă acetică (59). Chinina a fost dozată în acid acetic-dioxan cu acid percloric în dioxan, folosind violetul de cristal (60); efedrina s-a dozat fie în amestec de acid formic şi anhidridă acetică (61) sau în cloroform (62).

Sărurile de codeină s-au dozat în acetonitril, în amestec cu cloroform şi fenol (63, 64) sau numai în cloroform (55).

L. Safařik (65) a dozat o serie de substanţe bazice printre care şi alcaloizi în mediu de ciclormetan, cloroform şi clorbenzen, cu o soluţie de acid p-toulensulfonic, folosind galbenul de dimetil ca indicator.

Un alt solvent protogenic folosit în analiza bazelor organice şi a alcaloizilor este acidul formic. Propus de L. P. Hammett şi colab. (6, 67) pentru dozarea unor baze slabe, ulterior a fost folosit şi de alţi cercetători la dozarea diferitelor baze slabe, care nu se pot doza cu bune rezultate în mediu de acid acetic anhidru (61, 68—70). Acidul formic prezintă două caracteris-

tici care îl diferențiază net de acidul acetic : are o consatantă dielectrică mare ($\varepsilon = 58,5$), iar constanta de autoprotoliză este 5.10^{-7}. Este un solvent cu o bună capacitate de solubilizare, manifestată față de multe substanțe atît organice, cît și anorganice.

Avînd un caracter protogenic mai pronunțat, el are un efect de diferențiere față de acizi, retrogradînd disocierea electrolitică a acestora după tipul acizilor. În acest solvent puține substanțe manifestă caractere acide. În schimb, un mare număr de substanțe manifestă caractere bazice. Este un solvent nivelator al tăriei bazelor. Datorită efectului nivelator, un mare număr de substanțe pot fi titrate ca baze în mediu de acid formic anhidru, cu exactitate analitică corespunzătoare. Se pot astfel doza baze care în soluții apoase au pH 8—13,8.

Inițial a fost folosit singur ca mediu de reacție, dar ulterior s-au propus amestecuri cu acid acetic (61), cu nitrometan (71), cu dioxan (72) etc.

Pentru titrări s-a folosit metoda potențiometrică (cu electrod de chinhidronă-electrod indicator — și electrod de calomel saturat — electrod de comparație), iar ca soluție reactivă acidul tosilic în mediu de acid formic.

Cum era și firesc, numeroși alți acizi organici au fost introduși ca medii de titrare în practica analitică, urmărindu-se înlăturarea unor dezavantaje și bineînțeles, perfecționarea metodelor de dozare. Astfel, s-au propus și folosit acidul propionic (73, 74), acidul butiric (75), acizii cloracetici (76—78), acidul trifluoracetic (79, 80).

Cercetătorii indieni, S. R. Pallit și M. N. Dass, au introdus ca mediu de titrare glicolii (81—85). Ei au stabilit că glicolii răspund pe deplin cerințelor de a fi medii corespunzătoare pentru titrarea bazelor slabe. Glicolii posedă o capacitate foarte mare de a forma legături de hidrogen, aproape tot atît de mare ca acidul sulfuric. Mai mult decît atîta, în mediu glicolic solvoliza este destul de slabă și de aceea punctul de echivalență al titrării este destul de evident. În plus, glicolii sînt buni solvenți. Bazele slabe pot fi titrate în mediu glicolic fie potențiometric, fie cu ajutorul indicatorilor.

Din cauza viscozității lor relativ mare, glicolii se folosesc de preferință asociați cu alți solvenți (solvenți micști). Drept cosolvenți se pot folosi alcooli superiori, hidrocarburi, derivați halogenați etc. Acești solvenți micști posedă o capacitate de solubilizare mai mare față de săpunuri și alte combinații, ca alcaloizi, amine alifatice sau aromatice, săruri ale acizilor organici și anorganici etc.

Studiile întreprinse de S. R. Pallit au evidențiat că etilenglicolul are cea mai mare putere de solubilizare, ea variind în ordinea etilenglicol > dietilenglicol > propilenglicol > α-monoclorhidrină > monoacetatul de glicerină. Cei mai buni cosolvenți folosiți în amestecuri cu etilenglicolul sînt hidrocarburile și alcoolii izopropilic și n.butilic, alcoolul izopropilic prezentînd cele mai multe avantaje față de alți cosolvenți (volatilitate redusă, toxicitate mică, vîscozitate scăzută etc.). De obicei se folosește amestecul 1:1, proporțiile de alcool putînd însă varia în limite foarte largi (15—70%). În multe cazuri, în locul alcoolului izopropilic se preferă cloroformul, care și el posedă o mare capacitate de solubilizare, dar, întrucît etilenglicolul nu se amestecă cu cloroformul, se adaugă și alcool butilic, care favorizează amestecarea celor două substanțe.

Pentru titrarea în medii glicolice, de regulă se folosesc soluțiile de acid clorhidric sau acid percloric; ultimul este mai indicat, deoarece perclorații care se formează au o solubilitate mai mare în amestecuri glicolice. Ca indicatori s-au folosit : roșul de metil, albastrul de timol, roșul de crezol, albas-

trul de bromfenol, fenolftaleina etc. Virajul culorii indicatorilor în solvenţi glicolici este mai clar, mai contrastant, ceea ce permite determinarea mai exactă a punctului de echivalenţă.

Aceste medii au fost folosite şi de alţi cercetători (86, 87).

Folosind solvenţi glicolici, s-au determinat cantitativ, cu rezultate satisfăcătoare, o serie de alcaloizi şi săruri de alcaloizi. Astfel, M. N. Dass, R. S. Pallit (84) au folosit un amestec de etilenglicol şi izopropanol 1:1 şi soluţie de acid clorhidric 0,1 n în acelaşi solvent ca titrant, pentru determinarea papaverinei, narceinei, noscapinei, tebainei, hiosciaminei etc. Ei au folosit atît metoda cu indicatori (albastrul de timol), cît şi metoda potenţiometrică (electrozi de sticlă şi calomel).

Hiroshi-Sakurai şi Etsuo Aweda (88) au titrat codeina, tebania, morfina, papaverina cu o soluţie de acid tosilic 0,005 m în etilenglicol-izopropanol 1:1.

J. S. Fritz (89) a arătat că dioxanul constituie un mediu foarte bun pentru dozarea bazelor. Acest mediu a fost folosit de diferiţi cercetători singur (28, 90, 91) sau asociat cu alţi solvenţi (92). Dioxanul este un excelent solvent pentru numeroase substanţe organice. Datorită caracterului său de eter, el dizolvă multe substanţe nepolare, fiind în acelaşi timp miscibil cu apa în orice proporţie. Nu este un solvent cu totul inert cu unele substanţe (fenoli, reactivi Grignard etc.), formînd complecşi sau compuşi de adiţie. Produsul tehnic este impurificat cu glicol-acetat-apă, aldehidă acetică, peroxizi. În funcţie de impurităţi, de cantităţile în care se găsesc acestea, se aplică un anumit procedeu de purificare.

J. S. Fritz (93) a introdus în practica analitică acetonitrilul, folosit apoi şi de alţi cercetători (94—96). M. L. Owens Jr. şi R. L. Monte (97) au arătat că în acetonitril se pot determina mici cantităţi de baze, fără ca bioxidul de carbon din atmosferă să interfereze determinările. Pentru dozarea bazelor slabe s-a folosit ca solvent acrilonitrilul, iar pentru bazele foarte slabe un amestec de acrilonitril-acid acetic glacial, titrările făcîndu-se cu acid percloric în dioxan, întrebuinţînd ca indicatori albastrul de bromtimol, în primul caz şi cristal-violetul în al doilea caz.

L. G. Chatten (98) foloseşte ca solvenţi amestecuri conţinînd acetonitril, cloroform şi fenol (10:4:1) pentru titrările sărurilor de alcaloizi, întrebuinţînd soluţia de acid percloric 0,05 m în dioxan şi roşul de metil ca indicator. Prin această metodă a titrat sulfaţii de chinină, stricnină, codeină, efedrină, morfină, fizostigmină, cinconină, azotat de pilocarpină, fosfat de codeină etc. Pentru dozarea acestor substanţe a folosit şi metoda potenţiometrică.

În sfîrşit s-au întrebuinţat şi diferite cetone [acetona (99, 100), metilizobutilcetona (101), metiletilcetona (102)], mai ales pentru titrarea diferenţială de baze organice.

Cloroformul constituie, de asemenea, unul din solvenţii folosiţi la determinarea bazelor organice. R. Dietzel şi W. Paul (103) au arătat că adăugarea de fenol la cloroform ca solvent permite obţinerea unui viraj net. Folosind acest amestec, ei (104) au putut doza morfina, care este puţin solubilă în cloroform.

Pentru titrările în soluţii cloroformice s-au folosit indicatorii : dimetilaminoazobenzenul, albastrul de bromfenol, roşul neutral, albastrul de timol. Folosind primul indicator, L. Gyenes (105) a dozat unele baze organice cu o exactitate de $\pm$ 1%. Ca reactiv de titrare a întrebuinţat acidul p.toluensulfonic, în soluţie cloroformică, cu adaos de 13% fenol. Bazele organice titrate

în mediu de cloroform nu trebuie să aibă o bazicitate prea mică ($K_b > 10^{-10}$), deoarece punctul de echivalenţă nu mai poate fi observat cu exactitate.

R. Vasiliev şi colab. (106) au dozat în mediu de cloroform clorhidratul de papaverină, folosind ca indicator galbenul de metanil sau roşul de metil. Într-o altă lucrare (107) au dozat reserpina, la acelaşi indicator.

Pentru determinarea acido-bazică a alcaloizilor s-au folosit, de asemenea, şi metodele indirecte. Dintre acestea amintim numai o parte.

Astfel, H. Flaschka şi colab. (108) şi L. Worell şi colab. (109), aplicînd un principiu folosit la determinarea potasiului, au determinat unii alcaloizi (stricnina, morfina etc.). Metoda constă în precipitarea cu tetrafenilborat de sodiu a alcaloidului, după care ionul tetrafenilborat se descompune cu ajutorul clorurii mercurice, la încălzire :

$$[B(C_6H_5)_4]^- + 4HgCl_2 + 3H_2O = 4C_6H_5HgCl + B(OH)_3 + 3HCl + Cl^-$$

titrînd apoi cei trei echivalenţi de acid cu o soluţie de bază, folosind roşu de metil ca indicator.

J. A. Gautier şi colab. (110) au dozat alcaloizii, precipitîndu-i cu reactivul Wittig şi dizolvînd precipitatele într-un solvent protogenic (acidul acetic), cînd polaritatea acidă asociată devine corelativ neglijabilă. Funcţia bazică în schimb se măreşte, încît poate fi titrată cu bune efecte cu o soluţie de acid percloric, în prezenţa violetului de metil.

G. Morait (111) dozează tetrafenilboraţii de alcaloizi în mediu de acid formic, cu o soluţie de acid tosilic, folosind indicatori din clasa azoderivaţilor.

Deşi numărul lucrărilor de determinare acido-bazică a alcaloizilor în medii neapoase este mare, la aplicarea lor în practică apar o serie de inconveniente. Metode relativ simple devin inaplicabile, fie din cauza unui viraj insuficient de net al indicatorilor, fie datorită interferărilor pe care le pot produce unele substanţe care însoţesc alcaloizii.

În lucrările întreprinse am pornit de la cîteva considerente teoretice legate de solvenţii aprotici şi de cei protogenici, de efectele produse de aceştia asupra substanţelor dizolvate. Am avut în vedere în acelaşi timp că solubilitatea şi bazicitatea alcaloizilor în apă sînt reduse. Bazicitatea lor în solvenţi protogenici este nivelată, încît se comportă ca baze relativ tari. De exemplu, baze foarte slabe cu $pK_b \sim 10$, în mediu de acid acetic anhidru, devin baze puternice. În schimb, pentru baze cu pK_b cuprins între 10 şi 14, acidul acetic anhidru, deşi produce o exaltare a funcţiei bazice, serveşte doar ca solvent de diferenţiere.

Dar trebuie semnalat faptul că nu toţi alcaloizii se dizolvă în solvenţi acizi şi, uneori, polaritatea părţii acide asociate (din sărurile de alcaloizi) nu este modificată în suficientă măsură, încît dozarea unor săruri de alcaloizi nu se poate realiza cu bune rezultate, aşa cum de altfel s-a arătat.

Întrebuinţînd solvenţi cu aciditate mare, de cele mai multe ori se influenţează şi componenta acidă, încît titrarea se poate face direct cu rezultate mulţumitoare, dar în aceeaşi măsură au fost şi anumite variaţii în ceea ce priveşte solubilitatea substanţelor, care pot face imposibilă aplicarea metodei.

În acidul formic, de exemplu, funcţiile bazice sînt şi mai mult exaltate, majoritatea bazelor căpătînd $pK_b \sim 1$. El este deci un nivelator pentru funcţiile bazice. Prezintă în acelaşi timp şi o permeabilitate dielectrică relativ mare, ceea ce determină un proces de disociere ionică accentuată.

Solvenţii aprotici nu acţionează direct asupra substanţelor dizolvate şi respectiv nu produc decît un efect de solubilizare. Ei creează posibilitatea schimbului direct între aciditatea şi bazicitatea intrinsecă a substanţelor res-

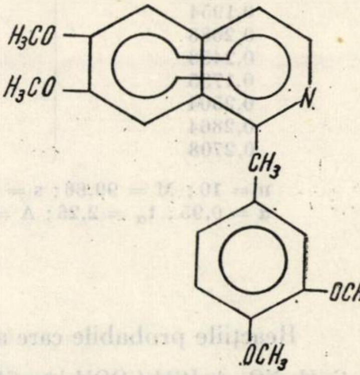
pective. În asemenea solvenţi nu există însă nici posibilitatea ca soluţia de reactiv să fie consumată de ionii proveniţi prin autodisocierea solventului, adică reactivul este consumat exclusiv de substanţa care se dozează. Deci, punctul de echivalenţă se poate prinde net. În plus, aceşti solvenţi determină şi un viraj mai bun al indicatorilor.

Asocierea solvenţilor protogenici cu cei aprotici conduce de cele mai multe ori la rezultate superioare folosirii solvenţilor separat.

DOZAREA PAPAVERINEI ŞI SĂRURILOR SALE

Din grupa alcaloizilor cu nucleu izochinolenic (subgrupa benzilizochinolenic) existenţi în opiu face parte şi papaverina.

Se prezintă sub formă de cristale albe, aciculare romboidale. Solubilitatea în apă este foarte mică, în schimb este solubilă în solvenţi organici (alcool, cloroform etc.,). Prezenţa atomului de azot din nucleul izochinolenic îi imprimă o funcţie bazică (K_b — 8.10^{-9}), fiind o bază monoacidă slabă. Formează săruri cu acizii tari.



1-(3′,4′,-dimetoxibenzil)-6,6-dimetoxiizochinolina

Solubilitatea mică, cît şi bazicitatea slabă, fac ca dozarea acestei substanţe în apă, printr-un proces acido-bazic direct, să nu se poată realiza cu bune rezultate. De aceea s-au propus diverse metode de dozare în solvenţi neapoşi (29, 65, 112, 114).

În cercetările noastre am folosit ca mediu de reacţie acidul acetic, solvent protogenic, în amestec cu cloroformul şi dioxanul, solvenţi inerţi. Toţi aceşti solvenţi au constantele dielectrice mici, ceea ce determină formarea perechilor de ioni. Pentru titrare am folosit acidul percloric 0,1 n în dioxan. S-au folosit mai mulţi indicatori, oprindu-se asupra a doi : tropeolina 00 şi benzopurpurina.

REACTIVI

— Acidul acetic anhidru p.a.

— Cloroformul p.a.

— Dioxanul p.a. (de preferat produsul trecut printr-o coloană cu schimbători de ioni).

— Soluţia de tropeolină 000,1% în cloroform.

— Soluţie 0,1% de benzopurpurină în dioxan sau cloroform.

— Soluţie de acid percloric în dioxan (se măsoară 8,7 ml soluţie acid percloric 70%, se aduc într-un vas de un litru, cu dioxan se agită). După 24 de ore se determină titrul pe carbonat acid de potasiu sau ftalat acid de potasiu.

TEHNICA METODEI

Se cîntăreşte la balanţa analitică o probă de 0,1—0,3 g papaverină, se dizolvă în 20 ml acid acetic anhidru (în care se introduc cîteva grame de anhidridă acetică), apoi se adaugă 10 ml cloroform şi 10 ml dioxan. Se

agită, se adaugă 2—3 picături indicator, cînd amestecul se colorează în galben, după care se titrează cu soluţia de acid percloric 0,1 n pînă la roz persistent. Calculul se face ţinînd seama că:

$$1 \text{ ml } HClO_4 \ 0{,}1 \text{ n} \ \ldots\ldots\ 0{,}03394 \text{ g } C_{20}H_{21}NO_4$$

În tabelul 1 se dau o parte din rezultatele obţinute la determinarea papaverinei bază.

Tabelul I

Rezultatele obţinute la determinarea papaverinei acidobazice

g papaverină luate în lucru	Găsit la dozare g	Găsit la dozare %	Eroare faţă de M
0,1012	0,1008	99,60	−0,06
0,1485	0,1479	99,66	0,00
0,1876	0,1868	99,57	−0,09
0,1954	0,1949	99,74	+0,08
0,2088	0,2081	99,66	0,00
0,2458	0,2449	99,63	−0,03
0,1735	0,1729	99,71	+0,05
0,2504	0,2496	99,68	+0,02
0,2864	0,2856	99,72	+0,06
0,2708	0,2698	99,63	−0,03

$n = 10$; $M = 99{,}66$; $s = 0{,}05$; $s_m = 0{,}02$
$\alpha = 0{,}95$; $t_\alpha = 2{,}26$; $A = 99{,}66 \pm 0{,}05$

DISCUŢII

Reacţiile probabile care au loc în această titrare sînt:

$$C_{20}H_{31}NO_4 + [CH_3COOH_2]^+ . CH_3COO^- \rightleftharpoons [C_{20}H_{21}NO\,H]^+ . CH_3COO^- + CH_3COOH$$

$$[C_{20}H_{21}NO_4H]^+ . CH_3COO^- + HClO_4 \rightleftharpoons [C_{20}H_{21}NO_4H]^+ . ClO_4^- + CH_3COOH$$

Prin reacţia de solvoliză se produce o exaltare a funcţiei bazice, care poate fi titrată direct cu acid percloric. Solventul protogenic avînd o constantă dielectrică mică ($\varepsilon = 6{,}13$), face ca ionii care se formează să apară sub forma de perechi de ioni. Adăugarea celor doi solvenţi aprotici (cloroformul şi dioxanul) cu constante dielectrice, de asemenea, mici (respectiv 4,80 şi 2,21) fac ca aceşti ioni să existe aproape exclusiv sub forma de perechi de ioni. De aceea filtrarea are la bază reacţiile directe dintre $HClO_4$ (molecular) şi perechile de ioni.

Solvenţii aprotici prezintă în acelaşi timp un efect de solubilizare mare faţă de alcaloizi, cît şi faţă de sărurile care se formează în timpul titrării. Prin această asociere am urmărit tocmai satisfacerea acestor aspecte, adică de a crea un solvent cu putere de dizolvare cît mai bună, dar în acelaşi timp să nu se influenţeze efectul prototropic al solventului protogenic din amestec.

Metoda a fost verificată şi prin titrare potenţiometrică, folosind electrozi de sticlă şi calomel.

DOZAREA CLORHIDRATULUI DE PAPAVERINĂ

Clorhidratul de papaverină se prezintă ca o substanţă solidă, albă, gust amar-arzător. Solubilitatea în apă este 1 : 40 p. la 20°, iar în cloroform 1 : 9. Nu se dizolvă în alcool şi eter.

Substanța posedă o funcție acidă (ionul papaveriliu). În soluție apoasă are un pH~3,5. Această aciditate în solvenți neapoși este micșorată, fără a merge de cele mai multe ori pînă la anularea ei. De aceea dozarea directă a bazicității din clorhidratul de papaverină nu este posibilă. La determinarea cantitativă a clorhidratului de papaverină am aplicat principiul metodei Pifer-Wollish, micșorînd polaritatea acidului clorhidric prin legarea ionului Cl^- sub formă de $HgCl_2$, practic nedisociată și transformarea în acetat de papaveriliu, la tratare cu acetat mercuric :

$$2[C_{20}H_{21}NO_4H]^+ . Cl^- + Hg(CH_3COO)_2 = 2[C_{20}H_{21}NO_4H]^+ . CH_3COO^- + HgCl_2$$

Acest compus, cu o polaritate foarte scăzută pentru funcția acidă, poate fi dozat ca o bază.

TEHNICA METODEI

Se cîntărește la balanța analitică o probă de 0,1 — 0,3 g clorhidrat de alcaloid, se dizolvă în 20 ml acid acetic anhidru se adaugă 2—3 ml acetat mercuric 5%, 10 ml cloroform și 10 ml dioxan, 2—3 picături soluție tropeolină 00 și se titrează cu soluția de acid percloric pînă la virajul indicatorului în roz.

Calculul se face ținînd seama că :

1 ml $HClO_4$ 0,1 n .... 0,03759 g $[C_{20}H_{21}NO_4H]^+Cl^-$

În tabelul II sînt prezentate o parte din rezultatele obținute la dozarea clorhidratului de papaverină.

Tabelul II

Rezultatele obținute la determinarea acido-bazică a clorhidratului de papaverină

g substanță luate în lucru	Găsit la dozare g	Găsit la dozare %	Eroare față de M
0,2384	0,2381	99,87	+0,04
0,2136	0,2132	99,81	−0,02
0,2043	0,2038	99,80	−0,03
0,2344	0,2336	99,74	−0,09
0,1711	0,1710	99,94	+0,11
0,2725	0,2719	99,79	−0,04
0,2916	0,2912	99,86	+0,03
0,1211	0,1208	99,75	−0,08
0,2542	0,2536	99,76	−0,07
0,4167	0,4146	99,95	+0,12

$n = 10$; $M = 99,83$; $s = 0,074$; $s_m = 0,024$

$\alpha = 0,95$; $t_\alpha = 2,26$; $A = 99,83 \pm 0,05$

Observații. La determinarea clorhidratului de papaverină, după adăugarea acetatului mercuric, se recomandă să se agite puternic. În nici un caz nu se va adăuga solventul aprotic dacă nu s-a obținut o soluție clară.

În locul tropeolinei 00 am folosit și indicatorul benzopurpurina (soluție cloroformică), cînd virajul are loc de la roșu la albastru.

Rezultatele obținute, folosind acest indicator, sînt prezentate în tabelul III.

Tabelul III

Rezultatele obţinute la determinarea clorhidratului de papaverină folosind benzopurina ca indicator

g substanţă luate în lucru	Găsit la dozare g	Găsit la dozare %	Eroare faţă de M
0,1736	0,1732	99,77	−0,13
0,1168	0,1170	100,17	+0,27
0,1740	0,1743	100,17	+0,27
0,2043	0,2039	99,80	−0,10
0,2436	0,2431	99,83	−0,07
0,1938	0,1933	99,74	−0,16
0,1844	0,1846	100,10	+0,20
0,1876	0,1873	99,84	−0,06
0,2504	0,2499	99,80	−0,10
0,2378	0,2373	99,79	−0,11

$n = 10$; $M = 99{,}90$; $s = 0{,}175$; $s_m = 0{,}054$
$\alpha = 0{,}95$; $t_\alpha = 2{,}26$; $A = 99{,}90 \pm 0{,}12$

Pentru a urmări în ce măsură aciditatea solventului modifică polaritatea părţii acide, am făcut determinări şi în mediu de acid formic anhidru, în amestec cu solvenţi aprotici (cloroform şi dioxan). Rezultatele obţinute sînt prezentate în tabelul IV.

Tabelul IV

Rezultatele obţinute la determinarea clorhidratului de papaverină în mediu de acid formic, cloroform şi dioxan (2 : 1 : 1)

g substanţă luate în lucru	Găsit la dozare g	Găsit la dozare %	Eroare faţă de M
0,1568	0,1562	99,61	−0,13
0,1774	0,1768	99,66	−0,08
0,1965	0,1961	99,73	−0,01
0,2078	0,2073	99,76	+0,02
0,2436	0,2429	99,79	+0,05
0,1850	0,1846	99,79	+0,05
0,1872	0,1869	99,83	+0,09
0,2356	0,2350	99,75	+0,01
0,2043	0,2038	99,75	+0,01
0,1846	0,1841	99,72	−0,02

$n = 10$; $M = 99{,}74$; $s = 0{,}064$; $s_m = 0{,}02$
$\alpha = 0{,}95$; $t_\alpha = 2{,}26$; $A = 99{,}74 \pm 0{,}05$

CONCLUZII

În lucrare se face o succintă trecere în revistă a metodelor de dozare acido-bazică în mediu neapos, arătîndu-se în principiu avantajele. Se menţionează solvenţii mai importanţi, indicatorii şi soluţiile titrate, dîndu-se şi unele observaţii asupra metodelor.

Se stabileşte condiţiile tehnice ale unor metode de determinare protometrică anhidră, folosind amestecul de solvenţi acid acetic anhidru, cloroform şi dioxan (2 : 1 : 1) sau acid formic anhidru, cloroform şi dioxan, ca indicatori tropeolina 00 în soluţie cloroformică 0,1% sau benzopurpurina 0,1%, iar ca soluţie titrantă acidul percloric 0,1 m în dioxan.

Pentru dozarea alcaloidului bază este posibilă dozarea directă, acțiunea nivelatoare a solventului protogenic fiind suficientă în exaltarea bazicității. Pentru clorhidratul de papaverină apare necesar să se folosească și acetatul mercuric pentru anularea funcției acide și manifestarea funcției bazice a alcaloidului, exaltată de solventul organic.

Rezultatele obținute sînt exacte, reproductibile. Virajul indicatorului este foarte net.

Folosirea acidului formic anhidru ca solvent protogenic prezintă avantajul că micșorează polaritatea părții acide din săruri în suficientă măsură, făcînd posibilă titrarea directă.

BIBLIOGRAFIE

1. GOLDSCHMIDT H. — *Z. physik. Chem.*, 1915, 89, 129.
2. GOLDSCHMIDT H., DAHEL P. — *Z. physik. Chem.*, 1924, 108, 121.
3. GUSS L. S., KOLTHOFF I. M. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1940, *62*, 249, 1 494.
4. CALDIN N. F., LONG G. — *J. Chem. Soc.*, 1954, 37, 37.
5. REIMES F. — *Arch. Pharm.*, 1935, 273, 140.
6. ROTONDARO F. A. — *Amer. J. Pharm.*, 1935, 107, 237.
7. HALL N. F., CONANT J. B. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1927, 49, 3 047—3 062.
8. HALL N. F., CONANT J. B. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1930, 52.
9. HALL N. F., WERNER T. H. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1928, 50, 2 367.
10. HALL N. F. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1930, 52, 5 115.
11. HALL N. F. — *Chem. Rev.*, 1931, 8, 191.
12. CONANT J. B., WERNER T. H. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1930, 52, 4 436.
13. PIFER C. W., WOLLISH E. G., SCHMALL M. — *J. Amer. Pharm. Ass. 1951*, 40, 609.
14. PIFER C. W., WOLLISH E. G., SCHMALL M. — *Anal. Chem.*, 1952, 24, 519.
15. PIFER C. W., WOLLISH E. G. — *Anal. Chem.*, 1952, 24, 300.
16. SCHMALL M., PIFER C. W., WOLLISH E. G. — *Anal. Chem.*, 1952, 24, 1 146.
17. NADEAU G. F., BRANCHEN L. E. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1935, 57, 1 363.
18. MARKUNAS P. C., RIDDICK J. A. — *Anal. Chem.*, 1951, 23, 337, 1952, 24, 312.
19. SEEMAN W., ALLEN E. — *Anal. Chem.*, 1951, 23, 592.
20. FLOWERS E. S. — *J. Chem. Educ.*, 1936, 13, 219.
21. HASLAM J., HEARN P. H. — *Analyst*, 1944, 69, 141.
22. KOLTHOFF J. M., WILLMAN A. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1934, *56*, 1 014.
23. GAUTIER J. A., PELLERIN F. — *Ann. pharm. franç.*, 1952, 10, 401.
24. AUERBACH M. E. — *Drug. Stand.*, 1951, 19, 127.
25. PIFER C. W., WOLLISH E. C., SCHMALL M. — *Anal. Chem.*, 1953, 25, 310.
26. PAUL R. C., VASISHT S. K., MALHOTRA K. C., PAHIL S. S. — *Anal. Chem.*, 1962, 34, 820.
27 LANE E. S. — *Talanta*, 1961, 8, 849.
28. PAULES A. — *Anal. Chem.*, 1952, 24, 1 858.
29 CANBÄCK T. — *H. pharm. belges.*, 1952, 7, 386.
30. RINK M., LUX R., FRANKEN E. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1958, 98, 660.
31. GAUTIER J. A., PELLERIN F. — *Ann. pharm. franç.*, 1954, 12, 505.
32. FRITZ J. S., FULDA M„ O„ — *Anal. Chem.*, 1953, 25, 1 837.
33. SENSI P., GALLO G. G. — *Anal. Chimica*, 1953, 43, 453.
34. RINCK M., LUX R. — *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1961, 31, 117.
35. RINK M., LUX R. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1961, 101, 911.
36. RINK M., LUX R., RIEMHOFER M. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1960, 100, 1 231.
37. ELLERT H., JASINSCKY T., MARCINKOWSKA K. — *Acta Pol. pharm.*, 1960, 17, 29.

38. POSGAY E. — *Pharm. Zentralh.*, 1962, *101*, 8, 417.
39. SILVESTRI S. — *Farmaco, Ed. prat.*, 1968, *23*, 2, 90.
40. KASHIMA T., ASAHINA H., SHUICKI J. — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1955, *75*, 329, 586, (C.Z. 17 412, 1963).
41. MASUI M., SAYO H., WADA Y. — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1956, 76, 1 011.
42. GREMILLON A. F. — *Anal. Chem.*, 1955, 27, 133.
43. SKODIN A. M., KARKUZAKI L. I. — *J. analyt. himii*, 1960, *XV*, 676.
44. REISS R. — *Z. anal. Chem.*, 1959, 167, 16.
45. WIMER D. C. — *Anal. Chem.*, 1958, *30*, 77, 2 060.
46. FELTKAMP H. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1961, 101, 207.
47. SONG SING LIN, BLAKE M. J. — *Anal. Chem.*, 1966, 38, 549.
48. SPENGLER H., KAELIN A. — *Pharm. Acta Helv.*, 1943, 18, 542.
49. G. G. (VAN) ARKEL, KROONENBERG J. — *J. Phram. Weekblad.*, 1952, 87, 137.
50. HERD R. L. — *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1942, 31, 9.
51. DIMROTH K., MAYER-BRUNOT H. G. — *Biochem. Z.*, 1952, 323, 338.
52. KASHIMA T. — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1954, 74, 1 078.
53. KEEN R. T., FRITZ J. S. — *Anal. Chem.*, 1952, 24, 564.
54. RINK M., LUX R. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1959, 99, 1 051.
55. TCHOUBAR B. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1964, 2 069.
56. ELLERT H., JASINSKY T., PAWELCZAK J. — *Acta Pol. pharm.*, 1959, 16, 235.
57. SALVESEN B. — *Medd. Norsk. Farm. Selsk.*, 1958, 20, 21.
58. LLOPIS A. B. — *Galenica acta*, 1955, 8, 115.
59. ANASTASI A., GALLO U., NOVACIC L. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1959, 7, 263.
60. LEVI L., FARMILO G. G. — *Anal. Chem.*, 1953, 25, 909.
61. TOMICEK O., VIDNER P. — *Chem, listy*, 1953, 47, 521.
62. CHATTEN L. G., PERNAROWSKI M. — *Drug. Stand.*, 1954, 22, 1.
63. PERNAROWSKI M., CHATTEN L. G., LEVI L. — *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1954, 43, 746.
64. PERNAROWKI M. — *Drug Stand.*, 1955, 23, 157.
65. SAFAŘIK L. — *Čs. Farm.*, 1962, 11, 387, *Mikrochim. Ichnoanal. Acta*, 1963, 26.
66. HAMMETT L. P., DIETZ N. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1930, 52, 4 795.
67. HAMMETT L. P., DEYRUP A. J. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1932, *54*, 2 721, 4 230.
68. SKODIN A. M., IZMAILOV N. A., DZUBA N. P. — *J. Obs. himii*, 1950, XX, 1 999.
69. SKODIN A. M., IZMAILOV N. A., DZUBA N. P. — *J. analyt. himii*, 1951, *V*, 273.
70. PLESCOV J. A. — *J. fiz. himii*, 1946, XX, 153.
71. STREULI C. A. — *Anal. Chem.*, 1955, 27, 1 827.
72. MC CURDY W. H. — *J. Galt. Anal. Chem.*, 1958, 30, 940.
73. HENNART C., MERLIN E. — *Chim. analyt.*, 1957, 39, 385.
74. HENNART C., MERLIN E. — *Chim. analyt.*, 1958, *40*, 20, 167, 264.
75. SKODIN A. M., KARKUZAKI L. J. — *Tr. Inst. Himii H.G.U.*, 1956, 15, 5.
76. SKODIN A. M., IZMAILOV N. A., DZUVA N. P. — *Ukr. himii J.*, 1954, *XX*, 595.
77. MILLER A. — *Z. anorg. Chem.*, 1934, 217, 113.
78. MILLER A. — *Z. anorg. Chem.*, 1935, 218, 210.
79. KRESZE G., SCHMIDT V. — *Ber.*, 1957, 90, 1 687.
80. DE VRIES J. E., SCHIFF E., GANTZ ST. C. — *Anal. Chem.*, 1955, 27, 1 814.
81. ALLIT S. R. — *J. Indian Chem. Soc.*, 1942, 19, 271.
82. PALLIT S. R. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, 69, 3 120.
83. PALLIT S. R. — *Ing. Eng. Chem. Anal. Ed.*, 1948, 18, 246.
84. DASS M. N., PALLIT R. S. — *J. Indian Chem. Soc.*, 1954, *31*, 34, 39.
85. MUKHERJIE S. K., PALLIT S. R. — *J. Indian Chem. Soc.*, 1950, 27, 175.
86. SIGGIA S. — *Anal. Chem.*, 1950, 22, 165.
87. SIGGIA S., SEGAL E. — *Anal. Chem.*, 1953, 25, 830.
88. HIROSHI-SAKURAI, ETSUO AWEDA — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1956, 76, 1 026 (C.Z. 1963, 20 898).

89. FRITZ J. S. — *Anal. Chem.*, 1950, 22, 578.
90. PIFER C. W., WOLLISH E. G., SCHMALL M. — *Anal. Chem.*, 1953, 25, 310.
91. CRITCHFIELD F. E., JOHNSON J. B. — *Anal. Chem.*, 1957, 29, 957.
92. SALVESEN B. — *Medd. Norsk. Farm. Selsk.*, 1957, 19, 199.
93. FRITZ J. S. — *Anal. Chem.*, 1953, 25, 407.
94. CIACCIO L. L., MISSAN S. R., MC MUTTEN W. H., GRENFELL T. C. — *Anal. Chem.*, 1957, 29, 1 670.
95. DESBARRES J. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1962, *11*, 12, 2 103.
96. HALL H. K. — *Phys. Chem.*, 1956, 60, 63.
97. OWENS M. L. JR., MONTE R. L. — *Anal. Chem.*, 1955, 27, 1 177.
98. CHATTEN L. G. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1955, 7, 586.
99. IZMAILOV N. A., BELGOVA M. A. — *J. Obs. himii*, 1939, *IX*, 453.
100. GRIBOVA E. A., LEVIN E. S. — *Zavod. Lab.*, 1959, 25, 38.
101. BRUSS D. B., WYLD G. E. A. — *Anal. Chem.*, 1957, 29, 232.
102. KREŞCOV A. P., BÎKOVA L. N., SEMET N. S. — *Dokl. An. S.S.S.R.*, 1960, 134, 96.
103. DIETZEL R., PAUL W. — *Arch. Pharm.*, 1935, 273, 507.
104. DIETZEL R., PAUL W. — *Arch. Pharm.*, 1938, 276, 408.
105. GYNES L. — *Magyar Kém. Folyoirat*, 1950, 56, 383.
106. VASILIEV R., SCÎNTEIE-PAZARINA V., SISMAN E. — *Rev. Chim.*, 1963, 352.
107. VASILIEV R., SCÎNTEIE-PARAZINA V., MANGU M. — Farmacia *(Buc.)*, 1961, 4, 239.
108. FLASCHKA H., HOLASEK A., AMIN A. M. — *Arzneimittel Forsch*, 1954, 4, 38,
109. WORELL L., EBERT W. R. — *Drugs Stand.*, 1956, 24, 153.
110. GAUTIER J. A., RENAULT J., PELLERIN F. — *Ann. pharm. franç.*, 1955, XIII, 725, ibidem, 1956, *XIV*, 5, 337.
111. MORAIT G. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, 5, 327.
112. KUM TATT L., ROCKERBIE R. A., LEVI L. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1958, 10, 621.
113. SAFARIK L. — *Mikrochim. Acta*, 1963, 26 ; *Čs. Farm.*, 1962, 11, 387.
114. PALLIT S. R. — *J. Indian Chem. Soc.*, 1948, 26, 127.

Articol intrat în redacţie la 5.X.1971

Indicele de clasificare : 547.94 : 615—015.3

RÉSUMÉ

Gh. Morait — CONTRIBUTIONS AU DOSAGE DES ALCALOÏDES. NOUVELLES MÉTHODES DE DOSAGE EN MILIEU NON-AQUEUX. NOTE III. DÉTERMINATION DE LA PAPAVÉRINE

On passe en revue dans le travail les méthodes de dosage acido-basique en milieu non-aqueux des alcaloïdes, en indiquant quels sont les milieux de titrage, les solutions réactives et les indicateurs. On mentionne en même temps une série d'observations sur ces méthodes. On décrit ensuite de nouvelles techniques de dosage protométrique anhydre, en utilisant le mélange de solvants : acide acétique, chloroforme et dioxane (2 : 1 : 1) ou acide formique anhydre, chloroforme et dioxane, indicateurs : tropéoline 00 en solution chloroformique 0,1% ou benzopurpurine 0,1%, et comme solution titrante, l'acide perchlorique 0,1 m en dioxane.

En cas de dosage du chlorhydrate de papavérine il est nécessaire d'utiliser aussi l'acétate mercurique, pour annuler la fonction acide corrélative du sel de l'alcaloïde ainsi que la manifestation de la fonction basique de l'alcaloïde, exaltée par le solvant organique. L'utilisation du solvant acide formique offre l'avantage de diminuer la polarité de la partie acide des sels en mesure insuffisante, rendant possible le titrage direct.

ZUAMMENFASSUNG

Gh. Morait — BEITRÄGE ZUR DOSIERUNG VON ALKALOIDEN. NEUE METHODEN DER DOSIERUNG IN NICHTFLÜSSIGEN MEDIUM. MITTEILUNG III. BESTIMMUNG VON PAPAVERIN

In der Arbeit wird eine Übersicht der Säure-Basen Dosierungsmethoden in nichtflüssigen Medium von Alkaloiden gegeben und die Titrationsmittel, die Reaktionslösungen und die Indikatoren angezeigt. Gleichzeitig wird eine Reihe von Beobachtungen bei diesen Methoden erwähnt. Hernach werden neue protometrische anhydre Dosierungsarten beschrieben, wobei ein Lösungsgemisch von Essigsäure, Cloroform und Dioxan (2 : 1 : 1) oder anhydrer Formolsäure, Cloroform und Dioxan verwendet wird und als Indikatoren : Tropeolin 00 im 0,1% Cloroformlösung oder 0,1% Benzopurpurin ; als Titrationslösung Perclorsäure 0,1 m in Dioxan.

Bei der Dosierung von Papaverin-Clorhydrat ist es notwendig Hg-azetat zu verwenden, um die Wirkung der gleichzeitig vorhandenen Säuren aus den Alkaloid Salzen auszuschaltens und die klasische Wirkung des Alkaloids zu verstärken, die von organischen Lösungsmittel ausgeübt wird. Die Verwendung von Formolsäure als Lösungsmittel hat den Vorteil, dass die Polarität der Säurenanteile in den Salzen verringert wird und eine direkte Titration ermöglicht wird.

SUMMARY

Gh. Morait — CONTRIBUTIONS TO THE DOSAGE OF ALCALOIDS. NEW METHODS FOR THE DOSAGE IN NON-AQUEOUS MEDIA. NOTE III. DETERMINATION OF PAPAVERINE

In the study is presented a review of the methods for the acid-base dosage of alcaloids in non-aqueous media. The media for titration are indicated, the reagent solutions and the solutions employed as indicators. At the same time are mentioned a series of observations on the methods proper. New techniques are described based on the anhydrous protometric dosage with a mixture of solvents : acetic acid, chloroform and dioxane (2 : 1 : 1) or anhydrous formic acid, chloroform and dioxane and as indicators : tropeoline 00 in chloroform solution or benzopurpurine 0,1%. The titrating solution is perchloric acid 0,1 M in dioxane. In the case of the dosage of papaverine chlorhydrate it is necessary to employ mercuric acetate as well, to neutralize the correlative acidic function from the alcaloid salt and the manifestation of the basic function of the alcaloid, exalted by the organic solvent. The use of formic acid presents the advantage that it reduces the polarity of the acidic part from the salts only to a partial extent and renders possible the direct titration.

РЕЗЮМЕ

Г. Мораит — К ВОПРОСУ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛКАЛОИДОВ. НОВЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ В БЕЗВОДНОЙ СРЕДЕ. СООБЩЕНИЕ III. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАПАВЕРИНА

Автор в статье делает обзор методов кислотно-основного количественного определения алкалоидов в безводной среде, указывая среды для титрования и реактивные растворы, указывая также и индикаторы. В то же время приводится ряд результатов наблюдений относительно этих методов. Описываются новые методы протометрического безводного количественного определения с применением смеси состоящей из растворителей — уксусная кислота, хлороформ и диоксан (2:1:1) или же из смеси: безводная муравьиная кислота, хлороформ и диоксан, а также и индикаторы: 00—тропеолин в 0,1 % хлороформ растворе или 0,1 % растворе бензопурпурина, а в качестве раствора для титрования — 0,1 % перхлорной кислоты в диоксане.

При количественном определении хлоргидрата папаверина необходимо пользоваться также и ртутным ацетатом для анулирования коррелятивной кислой функции — алколоидного источника и для проявления основной функции алкалоида, усиленной органическим растворителем. Использование растворителя муравьиной кислоты представляет преимущество, заключающееся в том, что этот препарат снижает полярность кислой части солей в недостаточной степени, создавая возможность прямого титрования.

Farmacia în Transilvania la începutul secolului al XIX-lea

J. Spielmann, Z. Szökefalvi-Nagy, G. Rácz

Catedra de istoria medicinei şi farmaciei, în colaborare cu Catedra de farmacognozie, I.M.F. Tîrgu Mureş

REZUMAT *Se prezintă raportul protomedicului Transilvaniei, F. Nyulas, intitulat : „Generalis apothecarium visitatio rigorosa". Manuscrisul găsit recent de autori datează din 1807 şi cuprinde caracterizarea celor 42 de farmacii, respectiv a celor 54 de magistri farmacişti din Transilvania.*

Istoria farmaciei
Istoria medicinei sec. XIX

Primele decenii ale secolului al XIX-lea aduc pentru Ţările Române începuturile organizării farmaceutice pe baze ştiinţifice. Dispoziţii legale, ca Regulamentul de funcţionare a spiţerilor din Ţara Românească, statornicit de Alexandru Ipsilanti în 1797 (1), obligă printre altele pe toţi farmaciştii de a prepara medicamentele după Farmacopeea Austriacă Provincială din 1780 şi fixa costul medicamentelor după Tariful austriac din 1795. Un alt regulament de funcţionare a farmaciilor, elaborat sub domnia lui Alexandru Şuţu în anul 1812 (2), ordona examinarea tuturor spiţerilor din punctul de vedere al pregătirii lor profesionale, interzicea practica pentru cei lipsiţi de cunoştinţele elementare. Toate aceste dispoziţii au creat premisele unei activităţi farmaceutice în slujba binelui public (3).

Un proces similar s-a desfăşurat în Transilvania. Măsurile sanitare întreprinse au generat printre altele publicarea unor tipărituri sanitare în limba română, începînd cu prima jumătate a secolului al XVIII-lea.

După cum arată V. L. Bologa (4) acestea reprezintă primele tipărituri sanitare, publicate în limba română, fiind executate de traducători anonimi, care au tălmăcit în limba română texte străine contribuind astfel la crearea terminologiei medico-farmaceutice româneşti. De un deosebit interes pentru literatura farmaceutică au fost ordonanţele sanitare : „Învăţătură cum trebuie a ţine viaţa oamenilor celor năduşiţi de aburul cărbunilor" (Sibiu, 1807), „Învăţătură pentru doftoria boalelor la vite" (Buda, 1816), „O lecuire foarte folositoare a boalei acum curgătoare holeră numită" (Cluj, 1831), „Însemnare unora ierburi veninate" (Cluj, 1845) (5).

La dezvoltarea terminologiei medico-farmaceutice româneşti a contribuit din plin activitatea unor cărturari români ardeleni ai secolului al XVII-lea, ca Ion Căianu (1629—1687), autor al unor lucrări de botanică, rămase în manuscris, ca şi cele ale lui Mihai Halici (1643—1712 ?), savant enciclopedist român, raţionalist cartezian, autorul unui dicţionar latin-român, bogat în termeni ştiinţifici medico-terapeutici (6).

Un rol cu totul deosebit în dezvoltarea limbajului farmaceutic românesc l-au luat tabelele botanice, redactate la sfîrşitul secolului al XVIII-lea. J. Benkö este autorul unui tabel botanic în 3 limbi („*Nomina vegetabilium*") (1783), care cuprinde denumirea românească a 612 plante printre care plantele de leac, consemnate într-un tabel separat. Lucrarea farmacistului sibian P. Sigerus, apărută în revista ardeleană *Siebenbürgische Quartalschrift* 1791, II, este de fapt redactată pe baza tabelului de mai sus. Aici, alături de denumirea latină, găsim şi numele româneşti ale plantelor medicinale. Sînt consemnate 175 de denumiri a 157 plante de leac (7).

Un alt tabel este cel al medicului M. Neustadter, care apare în 1795, de fapt copia celui precedent de care diferă numai prin faptul că lipsesc denumirile ştinţifice în terminologia lui Linné (8).

Cum arată recente cercetări, I. Piuariu-Molnar (1749—1815), medic luminist român, contribuie şi el din plin la elaborarea terminologiei medicofarmaceutice româneşti. Piuariu este autorul lucrării rămase în manuscris „*Method*, adică *Învăţătură prea lesne şi proştilor foarte îndemînatecă şi cu preţ mai uşor a tămădui sfranţul*" (1793), abordînd probleme de tratament al sifilisului. Recomandînd o serie de reţete în lecuirea acestei boli, I. Piuariu face o încercare temerară de elaborare a unei terminologii farmaceutice româneşti, bazată în parte pe limbajul românesc curent al timpului sau aplicînd procedee lingvistice, cum ar fi calcuri, semicalcuri etc.

Inscripţiile recepturii apar bunăoară astfel : *rp* = iai, iei ; *Misce fiat pulvis* = să se mestece praful ; *ut supra* = din destul ; *quantum satis* = cîtuşi de trebuinţă ; antiflogistic = doftorii potolitoare ; purgativ = leac de curăţenie ; roborant = doftoriile cele întăritoare, valsamiceşti ; vomitiv = leac de turnat etc.

Medicamentele sînt consemnate, unele în limbaj ştiinţific, altele cu denumirea lor populară. Astfel, alternativ, se utilizează denumirile de Rabadbară (Rebarbară), dar şi Răveni, arcan dublicat, dar şi sare de două, hidrarghir, dar şi argint viu stins, tergie, dar şi piatră de vin direasă, mixtură, dar şi mestecătură, rădăcină de venin, rădăcină de turnat (*Radix ipecacuanae)*, zalapă (jalapă) etc.

„Method"-ul lui I. Piuariu constituie o etapă importantă în elaborarea începuturilor limbii medicofarmaceutice româneşti (9).

Absolutismul luminat habsburgic contribuie prin dispoziţiile sale la lărgirea reţelei farmaceutice şi la îmbunătăţirea muncii farmaciştilor.

Prin dispoziţiile legiuirii sanitare „*Generale normativum in re sanitatis*", din anul 1770, se pretinde calificarea întregului personal sanitar (10). Dispoziţiile legale din anul 1774 obligau pe farmaciştii ardeleni la audierea unor cursuri de 3 luni la facultăţile de medicină din Viena etc., cerîndu-le depunerea examenului de botanică, chimie, materie medicală şi a unei probe practice de preparare a medicamentelor pentru obţinerea titlului de magistru în farmacie (11). În ciuda faptului că în primii ani diplomele de magistru în farmacie se eliberau cu mare uşurinţă, atît numărul, cît şi calificarea farmaciştilor din Transilvania creşte considerabil în deceniile următoare.

De asemenea devin obligatorii prescripţiile Farmacopeei austriace provinciale din 1774, precum şi Taxa vieneză a medicamentelor din 1780, mai tîrziu Farmacopeea austriacă provincială din 1794 şi Taxa vieneză din 1804. Din anul 1786 se introduc şi sistemele de greutate şi capacitate vieneze (12). Istoricii medicinei şi farmaciei din ţara noastră (V. L. Bologa, I. Orient) (13, 14) au arătat înrîurirea acestor măsuri asupra dezvoltării farmaciei din Ardeal. Din datele lui Orient rezultă că faţă de anul 1750, cînd funcţionau

în Ardeal şi Banat 14 farmacii, pînă în anul 1800 au fost înfiinţate 43 de noi farmacii. În ceea ce priveşte însă înzestrarea şi funcţionarea acestora, pregătirea şi calificarea magiştrilor în farmacie pînă în curînd ne-au stat la dispoziţie foarte puţine date. Recentele noastre cercetări arhivistice au avut darul să arunce o nouă lumină asupra situaţiei farmaciei ardelene la începutul secolului al XIX-lea.

Ne referim la învăţămintele care se desprind din raportul întocmit de protomedicul Transilvaniei Ferencz Nyulas (1758—1808) : *„Generalis apothecarium visitatio rigorosa“* (Examinarea generală şi riguroasă a tuturor farmaciilor), întocmit de dînsul în anul 1807, pe baza controlului tuturor farmaciilor din Transilvania, desfăşurat între 27 iunie şi 1 decembrie 1807. Rezultatele au fost consemnate în raportul de 95 pagini de o certă valoare ştiinţifică (15).

Medic doct, autorul unei lucrări de chimie antiflogistică în spiritul lui Lavoisier, scrisă la cîţiva ani (1800) după apariţia lucrării epocale a chimistului francez, Nyulas şi-a pregătit multilateral vizita. El a întocmit anterior evidenţa personalului medico-sanitar. A reieşit că în cele 42 de farmacii ardelene au lucrat 51 de magiştri în farmacie, respectiv farmacişti empirici (după control a reieşit că sînt în număr de 54). La prima vedere pare că aceste date infirmă justeţea celor afirmate de Orient, care ţine în evidenţă în această perioadă 57 de farmacişti. Dar controlul lui Nyulas s-a extins numai asupra oficinelor din „Ardealul istoric“, farmaciile din Banat şi *„Partium“*, respectiv din Timişoara, Arad, Oradea, Carei, Satu-Mare etc., consemnate de Orient neintrînd în sfera vizitei sale.

Tot înaintea controlului, protomedicul ardelean a întocmit un material orientativ „Instructio pro apothecariis“ (Directive pentru farmacişti), în 57 de puncte (16). Alături de legislaţia în vigoare privind farmaciştii, în acest document au fost inserate concepţiile înaintate ale protomedicului privind organizarea, înzestrarea farmaciilor, pregătirea profesională şi etica farmacistului. Cele cuprinse în „Directive“ au constituit şi jaloanele controlului farmaciilor, precum şi un program de viitor pentru funcţionarea lor. De aceea un exemplar al acestora a fost distribuit cu ocazia vizitei fiecărui proprietar de farmacie. *„Instructio pro apothecariis“* a devenit din anul 1808 normativul legal de activitate a farmaciilor din Transilvania rămînînd în vigoare — cu neesenţiale modificări — pînă în 1836.

Raportul propriu-zis se compune din 3 părţi : introducerea expune criteriile de examinare a oficinelor, urmează descrierea amănunţită a celor 42 de farmacii, aprecieri cu privire la pregătirea personalului, partea finală sintetizînd în 20 de puncte propunerile de remediere a lipsurilor constatate.

Fiecărei farmacii i se pretinde să aibă o oficină, un laborator, un depozit de materiale (camera materialum), pod pentru ierburi şi rădăcini (*„herbariu“*), pivniţă pentru lichide (*„Acquariu*). Oficina să fie curată, mobilierul format din dulapuri cu sertare simple (cele duble poartă în sine pericolul amestecului drogurilor), vesela confecţionată din sticlă, porţelan şi nu din metal. Alături de denumirea latină pe veselă trebuie marcată şi nomenclatura chimică după Lavoisier.

Laboratorul să fie apt pentru a pregăti medicamente chimice. Magazia de materiale, podul pentru ierburi, pivniţa să fie uscate, aerate, ferite de frig şi de căldură excesivă.

Cîntarul şi măsurile de greutate trebuie să fie după sistemul vienez. Toxicele şi substanţele drastice să fie păstrate într-un loc separat, bine închise, eliberate numai pe bază de prescripţie medicală. Farmacistul să aibă o condică specială pentru medicamentele cumpărate, alta pentru cele preparate de

el, cu specificarea preţului la care s-au eliberat etc. Nu se acceptă reţete fără iscălitura medicului etc.

Majoritatea acestor principii cuprinse în Directive şi în partea introductivă a raportului de control îşi păstrează pe deplin valabilitatea şi astăzi, dovedind cu pregnanţă concepţiile organizatorice progresiste ale protomedicului ardelean.

Din raportul protomedicului aflăm că la acea dată funcţionau în oraşele Transilvaniei : 6 farmacii la Braşov, 5 la Sibiu, 3 la Mediaş, cîte 2 la Bistriţa, Tg. Mureş, Sighişoara, Alba-Iulia, Aiud, Cluj şi cîte o farmacie la Zalău, Simleu Dej, Gherla, Dumbrăveni, Tg. Secuiesc, Odorheiu, Rupea, Făgăraş, Sebeş, Deva, Hunedoara, Orăştie, Abrud, Zlatna, Turda, Reghin. Mai există o pseudofarmacie la Biertan, întreţinută de chirurgul I. Rath, ca şi a 7-a farmacie din Braşov, a medicului Bartolomeo Mylis. Ambele au fost propuse pentru a fi închise.

Rezultatele obţinute cu ocazia controlului farmaciilor ardelene le-am sintetizat în tabelul I.

Tabelul I

Înzestrarea farmaciilor din Transilvania

	Foarte bună	Mediocră	Insuficientă sau inexistentă	
Oficina	13	24	5	42
Laboratorul	11	20	11	42
Depozitul de materiale (Camera materialum)	10	23	9	42
Podul pentru ierburi şi rădăcini (Herbariul)	17	18	7	42
Pivniţa pentru lichide (Acvariul)	20	5	17	42
Droguri simple	20	17	5	42
Medicamente compuse	17	18	7	42
Izolarea otrăvurilor şi drasticelor	11	22	9	42
Unităţi de măsură şi de greutăţi	28	10	4	42
Condici	4	3	35	42
Respectarea taxelor în vigoare	3	6	33	42

Din datele de mai sus rezultă că majoritatea oficinelor din Transilvania au fost corespunzătoare, deşi în 24 din ele existau sertare cu 2 compartimente sau vase metalice în care se păstrau unguente şi grăsimi. 13 farmacii, printre care cele din Făgăraş, Sibiu, Cluj, Alba-Iulia etc., au fost deosebit de elogios apreciate. Protomedicul scoate în evidenţă atît curăţenia lor exemplară, cît şi înzestrarea lor corespunzătoare cu vesele de sticlă sau porţelan, iar la una din farmaciile braşovene pe veselă era trecută şi denumirea chimică după Lavoisier.

Un număr de 11 farmacii ardelene nu aveau laborator sau acesta era cu totul necorespunzător, altele cumpărau medicamentele compuse şi chimice de la o farmacie din Alba-Iulia şi din Braşov. Alături de 20 de oficine cu un laborator mediocru, 11 oficine au fost deosebit de lăudate pentru laboratorul lor exigent. Unele dintre ele, ca cea a lui Burg şi Sigerus din Sibiu, erau compuse din 2—3 încăperi, amenajate cu filtre, alambicuri, ustensile.

Depozitele de materiale, podul pentru ierburi şi rădăcini au fost în general corespunzătoare, deficienţe s-au observat sub raportul lipsei de pivniţă la un mare număr de farmacii (17 în total).

Controlînd atît cu metode chimice, cît şi cu cele organoleptice, drogurile şi medicamentele compuse, Nyulas a notat lipsurile existente şi a

confiscat, respectiv a distrus la fața locului drogurile și medicamentele alterate.

În general, drogurile și medicamentele compuse au fost găsite în ordine la majoritatea farmaciilor. Totuși, au existat și farmacii, de altfel excelent amenajate, ca bunăoară oficina din Alba Iulia sau cea din Sibiu, în care drogurile vegetale au fost alterate sau medicamente esențiale lipseau. Un număr de 6—7 farmacii ardelene au fost aspru criticate. După cum insistă raportul, oficina acestor farmacii semăna mai mult cu o băcănie ordinară, proprietarii lor cu „suflet de comerciant venal", îndeletnicindu-se cu vinderea spirtului, tutunului, mierii, cerii etc. Drogurile simple și compuse din aceste oficine au fost foarte deficitare sau de proastă calitate. În Bistrița bunăoară au lipsit 320 de articole dintre care 70 esențiale, la Tg. Mureș 201 dintre care 25 esențiale etc. În legătură cu ele, raportul acordă un răgaz de jumătate de an, în care timp urmează să-și pună treburile în ordine, în caz contrar urmînd să fie închise.

Izolarea și păstrarea separată a otrăvurilor principale a fost în mare parte respectată. Nu se poate spune însă același lucru despre păstrarea drasticelor. Doar 11 farmacii au excelat și sub acest aspect. La aproximativ 10 farmacii nu s-au luat măsuri elementare de izolare a toxicelor.

Unitățile de măsură vieneze existau la majoritatea farmaciilor, la unele însă în număr insuficient. În schimb, la 4 farmacii au mai putut fi găsite unități de măsură după sistemul din Nürnberg, confiscate de protomedic.

La majoritatea farmaciilor nu exista nici o evidență cu privire la medicamentele intrate și eliberate. Numai la un mic număr de farmacii (7 în total) au existat condici în număr mai mult sau mai puțin suficient.

Mari nereguli s-au observat cu privire la respectarea taxelor. Majoritatea farmaciilor au încălcat prețurile oficiale în vigoare sau acestea nu au putut fi controlate, nefiind înscrise în condici sau fiind desemnate cu semne algebrice în scop de mistificare. La toate farmaciile brașovene s-a observat o anomalie identică : rețetele erau eliberate fără iscălitura medicului și fără data consemnării prescripției.

Protomedicul Nyulas, condus de viziunea unor farmacii organizate pe baze științifice, la nivelul celor mai înaintate țări, a unor farmaciști docți, practicieni destoinici în slujba serviciului public, afirmă în raportul său printre altele : „Nu trebuie să insist asupra faptului cît de mare este influența farmaciilor bine organizate, a farmaciștilor bine pregătiți și onești asupra sănătății semenilor lor" (17).

Pornind de la aceste premise, Nyulas pretinde farmacistului să aibă diplomă de magistru, să nu accepte în slujba lor nici provizori, nici calfe fără diplomă, respectiv certificat de funcționare, să angajeze ca ucenici (practicanți) tineri care cunosc limba latină, care au cel puțin clasa retorică (echivalent cu 6 clase de astăzi), să se ocupe zilnic de educarea acestora, antrenîndu-i în cunoașterea chimiei, botanicii, recepturii, să aibă în farmacie un herbariu viu cuprinzînd plantele medicinale care cresc la noi atît în scopul educării ucenicilor, cît mai ales pentru a studia posibilitatea de înlocuire a drogurilor importate prin cele autohtone, să-și amenajeze o bibliotecă bine pusă la punct cu cărți de botanică, chimie și farmacie.

Aplicînd aceste criterii în controlul farmaciilor, interesîndu-se și sondînd cunoștințele de chimie și botanică ale magiștrilor, calfelor și ucenicilor, cercetînd amănunțit bibliotecile și herbariile, el a putut ajunge la următoarele concluzii interesante, în ceea ce privește pregătirea celor 54 de farmaciști. Toate oficinile din Ardeal au fost conduse de farmaciști cu diplomă de

magiştri, cu excepţia unei farmacii din Turda, a uneia din Aiud, şi celei din Deva, a căror patroni au obţinut diploma doar în faţa comisiei medicale din Sibiu, a farmaciilor din Abrud şi Zlatna, conduse de 2 practicieni fără nici un examen. Reiese din raport că alături de proprietari funcţionau în calitate de angajaţi 13 magiştri în farmacie, bine pregătiţi.

În ceea ce priveşte cultura generală a farmaciştilor, majoritatea lor absolută vorbea 3—4 limbi, dar nu erau rare cazurile unor farmacişti care cunoşteau 6—7 limbi.

Privind pregătirea lor profesională, raportul consemnează cu satisfacţie : „E un fapt încurajator că printre farmaciştii ardeleni se găsesc oameni cu totul excepţionali, care excelează fie în botanică, fie în chimie, fie în ambele ştiinţe, dar în orice caz au cunoştinţe de farmacie teoretică, executînd impecabil preparatele, ţinînd ordine şi curăţenie exemplară".

Dar alături de acest aspect pozitiv, Nyulas remarcă totodată : „Nu pot să tăinuiesc însă că există şi farmacişti care practică o farmacie cu totul empirică, fără cunoaşterea îndestulătoare a chimiei şi botanicii. O serie de preparate pe care nu îndrăznesc să le elaboreze ei înşişi, le cumpără de la alţii, iar după ce le-au cumpărat, astfel nu sînt în stare să verifice autenticitatea lor. Există din păcate un număr de farmacişti care nu recunosc măcar plantele medicinale" (18). Aspru sînt criticaţi farmaciştii care nu se ocupă cu educarea ucenicilor, cu alegerea lor raţională.

Din datele lui Nyulas reiese că numai 10—12 farmacişti aveau foarte bune cunoştinţe de botanică teoretică şi practică. „Herbarii vii" au putut fi găsite doar în 3 farmacii ardelene, iar în alte 2 au existat planşe colorate care substituiau într-o oarecare măsură lipsa acestora.

Un fapt demn de relevat este că în acea perioadă printre farmaciştii din Ardeal existau 12 care cunoşteau şi practicau cu îndemînare noua chimie a lui Lavoisier.

În schimb, numai 10—12 farmacişti aveau o bibliotecă care corespundea pe deplin necesităţilor. În multe oficine, în afară de Farmacopee şi Taxă nu a existat nici o carte.

Îndeosebi, este aspru criticată atitudinea farmaciştilor care deşi dispuneau de cantităţi suficiente din anumite plante medicinale existente la noi, le cumpără de la Viena pe un preţ ridicat.

Ţinînd seama de toate deficienţele şi lipsurile, Nyulas a propus următoarele măsuri în vederea remedierii situaţiei :

— Controlul farmaciilor să nu se mai facă pe viitor de către medicii locali, înclinaţi spre o cocoloşire a greşelilor faţă de farmaciştii proprii, ci fie de protomedic, fie de medici din alte localităţi.

— În scopul ridicării nivelului cunoştinţelor de chimie şi botanică, să se pretindă pe viitor 2 ani de studii din aceste materii înainte de eliberarea diplomei de magistru în farmacie.

— Pentru o mai bună cunoaştere a florei medicale autohtone, farmaciile să fie înzestrate cu herbariul viu al plantelor din ţară, întocmit de savantul farmacist botanist Petru Sigerius din Sibiu (19).

Dat fiind importanţa crescîndă a preparatelor chimice şi slabele cunoştinţe în acest domeniu al unor farmacişti, protomedicul propune înfiinţarea unui laborator chimic sub controlul său. „De aici — arată el — ar putea cumpăra preparate chimice, toţi aceia care nu îndrăznesc să le prepare sau nu au fonduri pentru înzestrarea laboratorului" (20).

Deşi laboratoarele chimice au existat pe plan european şi la acea dată, totuşi, prima „fabrică de medicamente", cea fondată de farmacistul Heinrich

Merck din Darmstadt, a luat naştere în anul 1822. În propunerea sa, Nyulas a pornit probabil de la o realitate existentă în Transilvania. După cum reiese din însuşi datele raportului său, farmacistul Simoni din Alba Iulia şi mai ales farmacistul P. Traugott Meissner din Braşov aveau alături de oficina lor un laborator chimic bine înzestrat, din care se aprovizionau cu preparate farmaciile din apropiere (Abrud, Zlatna, Tg. Secuiesc).

Pentru remedierea deficienţelor privind nerespectarea tarifului, se propune aducerea la zi a Taxei vieneze cu preţuri de multe ori disproporţional de ridicate ale pieţii.

Să fie interzis importul drogurilor care se obţin de la plante ce cresc la noi.

Se propune un control mult mai sever al medicamentelor importate din străinătate, de multe ori în stare alterată, şi trecerea lor obligatorie prin filiera controlului protomedicului unde existau posibilităţi de verificare a eficienţei lor.

Pentru o mai bună cunoaştere a florei autohtone, Nyulas promite că va întocmi un catalog al tuturor plantelor medicinale din Transilvania cu desemnarea locului unde ele cresc. După cum ştim, acest catalog a fost într-adevăr elaborat la scurt timp (21).

Datele cuprinse în Raportul din anul 1807 a protomedicului Nyulas sînt de cea mai mare importanţă, pentru cunoaşterea trecutului nostru farmaceutic. Măsurile organizatorice judicioase, concepţiile profesionale etice deosebit de exigente au fost promovate de Nyulas în munca sa de coordonator al sănătăţii publice din Ardeal, scoţînd şi mai puternic în evidenţă meritele sale din trecutul ştiinţelor medicofarmaceutice din ţara noastră.

BIBLIOGRAFIE

1. ANGELESCU N. I. — Acte şi documente din Trecutul farmaciei în Ţările Româneşti — Bucureşti, 1904, p. 38—39.
2. SAMARIAN P. P. — Medicina şi farmacia în trecutul românesc. II. Călăraşi, 1935, p. 571—575.
3. GHEORGHIU E. — Pagini din trecutul farmaciei româneşti — Bucureşti, Ed. medicală, 1967, p. 43—46.
4. BOLOGA V. L. şi colab. — Contribuţii la istoria medicinei în R.P.R., Ed. medicală, Bucureşti, 1955, p. 152—154.
5. IZSÁK S. — Iluminismul medical românesc. Studiu preliminar din vol. „Studii de istoria medicinei" sub redacţia prof. V. L. Bologa, conf. S. Izsák — Cluj, 1968, p. 77—78.
6. BOLOGA V. L. şi colab. — Contribuţii la istoria medicinei în R.P.R., Ed. medicală, Bucureşti, 1955, p. 145—146.
7. IZSÁK S. — Din trecutul legăturilor medicale româno-maghiare, Ed. medicală, Bucureşti, 1957, p. 36—37.
8. POP E. — Cei dintîi culegători ai numelor româneşti de plante, Braşov, 1930. Extras din Ţara Bîrsei, 1930, nr. 2, p. 6—7.
9. BOLOGA V. L., SPIELMANN J., SZÖKEFALVI NAGY Z. — Contribuţii noi la viaţa şi activitatea lui I. Piuariu-Molnar (1749—1815) — Anuarul Institutului de istorie, Cluj, 1971.
10. BOLOGA V. L. şi colab. — Contribuţii la istoria medicinei în R.P.R., Ed. medicală, Bucureşti, 1955, p. 154—156.
11. ORIENT I. — Istoricul farmaciei din Ardeal, Cluj, 1927, p. 152.
12. vezi nota precedentă.
13. BOLOGA V. L. — vezi nota 4, p. 154—156.
14. ORIENT I. — Az erdélyi és bánáti gyogyszerészet története, Cluj, 1926, p. 208—209.
15. * * * — Arhiva de stat Budapesta, Gub. Trans. in Politicis, nr. 3090/1808.

16. Instructio pro apothecariis. In : Spielmann J., Soos P. — Nyluas Ferencz, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1955, p. 303—310 şi Csedö C. : Ferencz Nyulas, organizatorul farmaciei de acum 150 de ani, *Farmacia*, Bucureşti, 1956, nr. 4, p. 334—336.
17. vezi nota nr. 15.
18. Ibidem.
19. SPIELMANN J., RÁCZ G., SZÖKEFALVI NAGY Z. — Plantele medicinale, folosite în Transilvania la începutul sec. XIX. *Farmacia (Buc.)*, 1971, nr. 3, p. 175—179.
20. vezi nr. 15.
21. vezi nota 19.

Indicele de clasificare : 614.27(091)(498)

RÉSUMÉ

J. Spielmann, Z. Szökefalvi-Nagy, G. Rácz — LA PHARMACIE EN TRANSYLVANIE AU DÉBUT DU XIX-E SIÈCLE

Le manuscrit, récemment trouvé par les auteurs, comprend une caractérisation multilatérale des 42 pharmacies qui existaient en Transylvanie dans la première décennie du XIX-e siècle ainsi que de la préparation professionnelle des 54 magisters pharmaciens. Il ressort, entre autres, que 12 pharmaciens étaient d'ores et déjà les adeptes de la chimie de Lavoisier, et pour l'amélioration du service pharmaceutique, on propose la fondation d'un laboratoire chimique central où l'on prépare les médicaments.

ZUSAMMENFASSUNG

J. Spielmann, Z. Szökefalvi-Nagy, G. Rácz — DIE PHARMAZIE IN SIEBENBÜRGEN ZU BEGINN DES XIX. JAHRHUNDERTS

Das unlängst von den Autoren aufgefundene Manuskript enthält eine vielseitige Charakterisierung der 42 Apotheken, die im ersten Jahrzehnt des XIX. Jahrhunderts in Siebenbürgen bestanden und der beruflichen Ausbildung der 54 Magister der Pharmazie U.a geht hervor, dass 12 Apotheker von damals Anhänger von Lavoisiers Chemie waren. Um die Versorgung der Apotheken zu verbessern, wurde die Errichtung eines zentralen chemischen Laboratoriums für die Herstellung der Medikamente vorgeschlagen.

SUMMARY

J. Spielmann, Z. Szökefalvi-Nagy, G. Rácz — PHARMACY IN TRANSSYLVANIA AT THE BEGINNING OF THE 19-TH CENTURY

A manuscript, recently identified by the authors, contains a multilateral characterization of the 42 pharmacies existing in Transsylvania at the beginning of the 19-th century (in the first decade), as well as of the professional capacities of 54 Pharmacy Magisters. It appears that 12 of these pharmacy Masters were already adepts of the chemistry recently introduced by Lavoisier. To improve the pharmaceutical service they suggested the foundation of a central chemical laboratory for the preparation of drugs.

РЕЗЮМЕ

Ж. Шпильман, З. Чокефелди-Надь, Г. Рачь — АПТЕКИ В ТРАНСИЛЬВАНИИ В НАЧАЛЕ XIX СТОЛЕТИЯ

Недавно обнаруженная авторами рукопись содержит многостороннюю характеристику 42-х существовавших в Трансильвании в первом десятилет XIX столетия аптек, а также и характеристику профессиональной подготовки обслуживающих эти аптеки 54 магистров-фармацевтов.

В числе других выводов следует, что 12 из этих фармацевтов были сторонниками химии Лавуазье, а для улучшения аптечного обслуживания авторы рукописи рекомендовали создание центральной химической лаборатории для приготовления лекарственных препаратов.

75 de ani de la înființarea farmaciei proprii a Spitalului „Brîncovenesc"

Em. Gheorghiu

Înființat în 1835, de Safta Brîncoveanu, soția banului Grigore Basarab Brîncoveanu, Spitalul „Brîncovenesc" și-a asigurat încă de la început furnizarea medicamentelor necesare îngrijirii bolnavilor prin farmacii particulare, pe bază de contracte încheiate pe termen îndelungat cu farmaciști din oraș, sistem pe care l-am întîlnit de altfel și pentru asigurarea cu medicamente a spitalelor Eforiei, așa cum am arătat și în alte ocazii (1).

Primul furnizor de medicamente al Spitalului „Brîncovenesc" a fost Carol Sulleru, al cărui contract cu direcția spitalului, încheiat în octombrie 1838, stimulează obligațiile sus-amintitului spițer, atît tehnice (referitoare la elaborarea preparatelor farmaceutice „să dea întotdeauna dohtoriile curate, bine lucrate și întocmai după rețetele D-rului"), cît și economice (referitoare la taxarea acestora cu o reducere de 35% față de taxa vieneză) (2).

În funcția de furnizor cu medicamente al spitalului au mai urmat apoi și alți spițeri din București, ca Fr. I. Gaudy, Fr. Bruss Risdörfer (3). Ultimul dintre furnizorii de medicamente al Spitalului „Brîncovenesc" a fost farmacistul Gaist, care a asigurat aprovizionarea cu medicamente a spitalului timp de 20 de ani și al cărui contract cu spitalul expiră în aprilie 1897, așa cum rezultă din decizia semnată de Epitropia așezămintelor Brîncovenești la 18.XI.1896 (4).

Prin această decizie care poate fi considerată de altfel ca actul de naștere a farmaciei proprii a spitalului „Brîncovenesc" se instituie o comisie compusă din directorul Așezămintelor Brîncovenești, C. C. Perticari, dr. C. I. Istrati, inspectorul așezămintelor și dr. Paul Petrini, medic primar, pentru a studia „cestiunea și a propune printr-un raport sistemul cel mai bun și mai economic pentru furnizarea medicamentelor".

Într-adevăr, problema aprovizionării spitalului în viitor cu medicamente este dată spre studiere sub aspect economico-organizatoric, prof. M. Georgescu, inspectorul farmaciilor Eforiei, așa cum rezultă din memoriul acestuia asupra Epitropiilor Așezămintelor Brîncovenești.

Înființarea unei farmacii proprii prezintă foarte mari avantaje pentru aceste așezăminte — arată prof. M. Georgescu — pentru că „se va putea distribui pe o scară mult mai întinsă medicamente atît bolnavilor internați, cît și la consultațiile gratuite, mai cu seamă acestea din urmă pot lua o dezvoltare mai mare și fără ca, costul medicamentelor de care așezămintele vor avea nevoie să fie mai mare decît în prezent, ci din contră, va rezulta și o economie anuală destul de însemnată".

Pentru a putea stabili felul și cantitatea medicamentelor absolut necesare în cursul unui an — respectiv consumul anual — el a luat ca termen de

comparaţie medicamentele consumate, expediate de farmacie, în cursul anului anterior (1.XI.1895—1.XI.1896), medicamente prescrise în 72 de condici la secţii, 12 carnete pentru consultaţii gratuite şi pentru o mai justă comparaţie s-au calculat preţurile în situaţia cînd aceleaşi medicamente ar fi fost preparate şi expediate de personalul unei farmacii proprii acestui aşezămînt. Calculul s-a făcut în comparaţie cu cheltuielile spitalelor Eforiei.

Costul tuturor medicamentelor întrebuinţate timp de un an de Spitalul „Brîncovenesc" (1.XI.1895—1.XI.1896), extrase din condicile lunare, a fost de 12 730 lei (rotunjit 13 000 lei).

La această sumă s-a adăugat 5% provenit din pierderile ce rezultă la manipularea medicamentelor şi care s-a ridicat la 650 lei ; total deci 13 650, sumă în care se cuprinde şi materialul de ambalaj folosit la distribuirea acestora, compus din sticle, dopuri, borcane, cutii de carton, capsule de hîrtie etc., evaluat la suma de 1 000 lei.

Interesante sînt aprecierile făcute de prof. M. Georgescu cu privire la încadrarea cu personal farmaceutic şi ajutător al farmaciei. Pentru numărul de paturi existent în acea perioadă el propunea :

1 şef farmacist şi depozitar	350 lei lunar	4 200 lei anual
1 farmacist preparator	300 lei lunar	3 600 lei anual
3 interni studenţi în farmacie a	80 lei lunar	2 800 lei anual
2 laboranţi a	50 lei lunar	1 200 lei anual
	Total	3 540 lei

Cheltuielile pentru înlocuirea, repararea şi cumpărarea din nou a aparatelor de laborator a fost evaluată comparativ la suma maximă de 1 000 lei, astfel că suma totală a costului medicamentelor, materialelor de ambalaj, plata personalului şi înlocuirea aparaturii uzate a fost apreciată la 2 810 lei.

În această formă — menţionează M. Georgescu — „nu intra locuinţa, iluminatul, încălzitul".

După prevederile sale, suma totală necesară pentru înfiinţarea farmaciei, depozitului de medicamente şi laboratorului a fost de 51 000 lei, repartizată după cum urmează :

1. Pentru medicamente	18 000
2. Obiecte de distribuirea medicamentelor	1 500
3. Personalul farmaciei şi laboratorului	13 540
4. Înfiinţarea farmaciei, laborator, depozit etc.	15 000
5. Mobilier pentru farmacie, depozit şi laborator	2 000
6. Înlocuirea şi repararea obiectelor de laborator şi farmacie	1 000
Total	51 040

După aprecierea prof. M. Georgescu, suma totală în anii următori va fi de 34 000 lei anual, adică 17 000 mai puţin, fapt care provine din reducerea sumelor prevăzute la punctele 4 şi 5 (5).

Este vorba deci de o analiză economică în care autorul nu a omis nici unul din aspectele privind cheltuielile directe şi indirecte necesare înfiinţării şi funcţionării farmaciei.

Nota. Menţionăm că la începutul deceniului respectiv spitalul avea 220 de paturi, repartizate după cum urmează : Divizia I Medicală (dr. Kalindero), 50 ; Divizia a II-a medicală (dr. Buicliu), 46 ; Divizia a III-a chirurgicală (dr. Patzelt), 60 ; Divizia a IV-a ginecologie (dr. Cantacuzino), 21 ; Divizia oculistică (dr. Manolescu), 35 ; Divizia contagioase, 8. Total, 220 de paturi.

În urma acestei analize economice şi în baza propunerilor făcute la 9.I.1897, se emite decizia Aşezămintelor Brîncoveneşti semnată de epitropul George Bibescu şi Dimitrie B. Ştirbei pentru înfiinţarea farmaciei Spitalului „Brîncovenesc", cu începere de la 1.IV.1897. Decizia menţionează schema de organizare şi încadrare a farmaciei care este de altfel aceeaşi ca aceea pe care am menţionat-o mai înainte.

Tot ca o măsură organizatorică se instituie la aceeaşi dată şi o comisie compusă dintr-un medic primar al spitalului delegat de ceilalţi medici primari, de inspectorul aşezămîntului şi de prof. M. Georgescu, inspectorul farmaciei Eforiei spitalelor civile, cu însărcinarea de a face propuneri amănunţite privind organizarea, controlul serviciului farmaceutic, precum şi unele măsuri imediate referitoare la dotarea cu mobilier, obiecte de farmacie, medicamente, obiecte de pansament etc., care urmau a se procura de la casele furnizoare din străinătate, mai ales în prima etapă cînd, din cauza „lipsei de timp", nu se putea ţine o licitaţie în vederea asigurării tuturor furniturilor necesare.

Astfel aflăm comenzi efectuate la Casa Bender şi Holbein din München pentru aparatură (retorte, sticle de laborator, areometre, biurete, termometre, filtre de porţelan etc.), la librăria lui A. Moleine pentru procurarea de cărţi şi tratate de specialitate, la fabrica de sticlă pentru procurarea a 1 300 sticle albe şi galben-închis, către firma Zöbel din Viena pentru procurarea unei maşini de pastilat, către firma Louis Duvenoy pentru produse chimice şi reactivi etc.

Pentru rentabilizarea preţului de cost al acestor furnituri se solicită Ministerului de finanţe scutirea de taxele vamale ale articolelor importate pentru Spitalul „Brîncovenesc".

Totodată s-a trecut şi la nominalizarea schemei.

Primele persoane cu care şi-a început activitatea farmacia au fost :

1. Farmacist şef N. Sechel (transferat de la spitalul Colentina, la data de 1 martie 1897).

2. Intern laborator Creţoiu „bine pregătit pentru lucrările de laborator" pe data de 1 martie 1897.

3. Preparator Bârzănescu — pe ziua de 25.III.1897.

— La expediţie, Petrescu — la data de 25.III.1897.

— Idem, Constantin Zamfirescu — idem.

Ceva mai tîrziu, în statul de funcţiuni al farmaciei de la 1.I.1899 aflăm următorul personal :

— N. I. Sechel, farmacist şef
— E. Vrânceanu, preparator
— Gh. Morariu, asistent
— Gh. Macri, asistent
— Gh. Purcheria, asistent
— precum şi 2 laboranţi Ioan şi Ilie Ivan.

Desigur că în anii care au urmat, în funcţie de gradul de încărcare a farmaciei, lista de personal al acesteia a suferit modificări.

În încheierea acestor cîteva file de începuturi ale serviciului farmaceutic propriu al Spitalului „Brîncovenesc", ne îngăduim să observăm că încă de la început, ctitorii săi au arătat mult interes atît eficienţei sanitare, cît şi

eficienței economice, decizia de înființare fiind bazată pe o amplă analiză economică, fapt care i-a asigurat de la început o perfectă funcționalitate.

Pentru aprecierea necesarului anului în curs s-a luat, așa cum rezultă din documente, în considerație consumul anului anterior, aspect întîlnit de altfel și în metodologiile de planificare moderne.

De asemenea, în ceea ce privește încadrarea cu personal farmaceutic, aceasta ne reamintește de conceptul de încadrare modernă a spitalelor din țara noastră, respectiv procentul de farmaciști la numărul de paturi, fapt care înscrie acest aspect pe linia tradițiilor organizatorice ale farmaciei românești.

BIBLIOGRAFIE

1. GHEORGHIU EM. — Cîteva date privind relația spital-farmacie în vechea organizare sanitară românească, *Farmacia (Buc.)*, 1970, 3, 173.

2. GOMOIU V., PLĂTĂREANU V. — Centenarul Spitalului „Brîncovenesc" (1837—1937), p. 42.

3. MOLOVEANU AUG. și colab. — De l'histoire de la pharmacie de l'hôpital Brîncovenesc, Dubrovnic, 1959.

4. * * * — Arhivele Statului, București, Fond Epitropia Așezămintelor Brîncovenești, Dosar 85/1896, p. 3.

5. * * * — p. 4—5.

Indicele de clasificare : 614.27(091):614.21

Anunț

În zilele de 4—6 iulie 1973, va avea loc la București *al VI-lea Congres național de farmacie*, cu participare internațională.

Înscrierile pentru participare și eventualele lucrări se vor trimite la :

U.S.S.M. — Societatea de farmacie, București, Str. Progresului, nr. 10, sectorul VII ;

sau

Institutul pentru controlul de Stat al medicamentului și cercetări farmaceutice.

București, str. Aviator Sănătescu, nr. 48, sectorul I (telefon 18 03 87).

CONGRESE, CONFERINȚE, SIMPOZIOANE

CONCLUZII

asupra lucrărilor Simpozionului de farmacie cu tema :

„PROGRESE ÎN TEHNOLOGIA DE PREPARARE A MEDICAMENTULUI"

care s-a desfăşurat la Tîrgu Mureş în ziua de 29 aprilie 1972

În urma prezentării lucrărilor, a discuţiilor purtate cu ocazia desfăşurării lucrărilor simpozionului, se pot formula următoarele concluzii :

1. Preocuparea permanentă a farmaciştilor, a cadrelor didactice de a contribui la îmbunătăţirea calităţii formelor farmaceutice magistrale şi industriale.

2. Din tematica abordată a reieşit actualitatea problemelor abordate (comprimate cu acţiune prelungită, raţionalizarea unor operaţii ca procesele extractive, prepararea emulsiilor unguentelor, supozitoarelor, suspensiilor).

3. Preocuparea pentru introducerea şi utilizarea unor resurse naturale neutilizate, ca materii prime la prepararea medicamentelor (grăsimea de nurcă ca excipient la prepararea unguentelor şi preparatelor cosmetice).

4. Preocuparea pentru introducerea sau îmbunătăţirea formelor de prezentare sau administrare a medicamentelor (distribuitor de perfuzat, alveoconuri dentare).

5. Necesitatea creării unor condiţii corespunzătoare preparării, conservării şi depozitării unor forme farmaceutice (unguente, soluţii), a unor vehicule (apa distilată), în scopul evitării contaminării în procesul preparativ cu microorganisme patogene.

6. Automatizarea şi tehnicizarea mai accentuată în farmacii care să conducă la uniformizarea tehnologiei de preparare a unor forme farmaceutice.

7. S-a conturat necesitatea studiului aprofundat al fiecărei forme farmaceutice şi a respectării condiţiilor pentru exercitarea optimă a efectului farmacodinamic şi asigurării stabilităţii fizico-chimice fiecărei substanţe active care reclamă un anumit vehicul.

8. Necesitatea revizuirii recepturii medicale şi adaptării ei pe baza cercetărilor biofarmaceutice moderne.

9. Pentru a oferi posibilitatea cunoaşterii utilităţii vehiculelor, bazelor de unguent, emulgatorilor, tensioactivelor de sinteză, adecvaţi fiecărei substanţe active, este necesară amplificarea publicării acestor rezultate în reviste, de largă circulaţie sau cărţi adresate specialiştilor din diferite ramuri medicale.

10. Utilizarea excipienţilor macromoleculari de sinteză în practica farmaceutică, în receptura modernă, devine din ce în ce mai evidentă (suspensii, unguente, emulsii etc.).

11. Necesitatea utilării adecvate a farmaciilor cu aparatură modernă şi cu excipienţi noi.

12. Colaborarea între specialişti (farmacişti, cadre didactice, medici) se impune, pentru creşterea şi consolidarea prestigiului profesiunii noastre.

13. Este de remarcat participarea activă a farmaciştilor din reţeaua farmaceutică atît cu lucrări experimentale, cît şi la discuţii şi la lucrările simpozionului.

Tîrgu Mureş

Secretar,

Dr. *A. Popovici*

Masă rotundă cu tema:

„CERCETAREA CLINICĂ FARMACOLOGICĂ A MEDICAMENTULUI NOU"

CONCLUZII

În ziua de 29.V.1972 a avut loc o masă rotundă organizată de U.S.S.M. Secţia terapeutică şi farmacologie, în colaborare cu Academia de ştiinţe medicale. S-au pus în discuţie următoarele probleme :

— Cum ajung chimiştii să sintetizeze o substanţă nouă cu perspective de folosire în terapeutică ?

— Ce informaţii pentru studiul clinic trebuie să dea cercetarea la animalele de laborator ?

— Care sînt fazele cercetării clinice ale unui medicament nou ?

— Ce se înţelege prin „studiu clinic controlat".

— Cercetarea farmacocinetică a medicamentului nou.

— Studiul efectelor adverse ale medicamentelor noi.

— Cine colaborează la efectuarea cercetării clinice a medicamentului.

— Importanţa învăţămîntului farmacologic pentru dezvoltarea farmacologiei clinice şi a cercetării medicamentului.

— Problemele economice ridicate de medicamentul nou.

— Coordonarea şi controlul de stat al procesului de cercetare clinică a medicamentului.

Au participat la discuţii : prof. Ionescu-Stoian, directorul Institutului pentru controlul medicamentului ; prof. C. Marcu, şeful Catedrei de farmacologie a Facultăţii de medicină din Bucureşti ; prof. M. Voiculescu, decanul Facultăţii de medicină din Bucureşti ; ing. Velea, director general al Centralei pentru medicamente şi coloranţi ; ing. Sîrbu, directorul Institutului pentru cercetări chimico-farmaceutice, conf. D. Dobrescu, decanul Facultăţii de farmacie, conf. Em. Manolescu şi conf. V. Stroescu, de la Catedra de farmacologie a Facultăţii de medicină din Bucureşti, dr. S. Dumitrescu, de la Secţia de biologie a Institutului pentru controlul medicamentului. Moderator al discuţiilor a fost conf. V. Stroescu.

Expunerile şi discuţiile au evidenţiat în primul rînd seriozitatea cu care trebuie privită cercetarea în toate etapele dezvoltării medicamentului nou.

Au fost trase următoarele concluzii :

1. Sintetizarea, de către chimişti, a unor substanţe cu potenţial de folosire terapeutică trebuie să reprezinte un proces condus în mod raţional, pe baza relaţiilor dintre structura chimică şi proprietăţile farmacologice. Această etapă presupune o colaborare strînsă între chimişti şi farmacologi.

2. Cercetarea farmacologică la animalele de laborator a substanţelor noi trebuie să realizeze o fundamentare experimentală riguroasă pentru etapa următoare, a studiului la om. Este obligatoriu ca această cercetare, pe baza unor norme bine stabilite, să furnizeze informaţii complexe, de ordin farmacodinamic, farmacocinetic şi toxicologic, indispensabile farmacologului care lucrează în clinică.

3. Studiul farmacologic la om necesită o planificare riguroasă. El se face pe voluntari sănătoşi şi la bolnavi, la început pe scară redusă şi cu precauţii externe, apoi pe scară clinică largă. Cercetarea urmăreşte particularităţile farmacodinamice şi farmacocinetice, ca şi potenţialul toxicologic la om. Este obligatorie respectarea limitelor impuse de cerinţele etice şi legale. Metodologia trebuie să ţină seama de caracteristicile psihice, ca şi cele ale patologiei umane. Sînt obligatorii studiul clinic comparat (comparativ) şi folosirea unor indici obiectivi, cantificabili. Cercetarea clinică se face în cadrul unei echipe formate de farmacolog şi clinician, sub conducerea şefului clinicii.

4. Se impune ca o necesitate de urgenţă formarea de specialişti farmacologi cu înaltă calificare, care să asigure cercetarea experimentală la animalele de laborator şi cercetarea clinică a medicamentelor. Se apreciază că, pentru început toate clinicile mari din Bucureşti şi din provincie vor trebui să beneficieze de serviciile unui farmacolog, care să răspundă în mod concret de toate problemele ridicate de medicament în unitatea respectivă.

5. Dezvoltarea medicamentului nou în ţara noastră presupune investiţii materiale. Acestea sînt susceptibile de a aduce beneficii considerabile, cunoscută fiind rentabilitatea mare a acestui domeniu economic.

Secretarul Secţiei,

Conf. *D. Dobrescu*

DIN ACTIVITATEA U.S.S.M.

SOCIETATEA DE FARMACIE

FILIALA BUCUREŞTI

Şedinţa din 1.VI.1972

1. Farm. *Cezarina Ţuchel :* „Medicamentul homeopatic".
2. Dr. *T. Ionescu :* „Homeopatia ca metodă de adaptare la ambianţă şi autoreglare fiziologică".
3. Dr. *Carmen Apetrei :* „Medicamentul homeopatic în pediatrie".
4. Dr. *D. Duţu :* „Realizări medico-sociale prin homeopatie".

Şedinţa din 29.VI.1972

1. Farm. *Maria Marinică :* „Consideraţii generale asupra mucopolizaharidelor".
2. Dr. farm. *Lia Sommer,* farm. *Madelena Palade,* farm. *Irina Drăghici,* farm. *C. Constantinescu :* „Studiul localizării precursorilor azulonici în *Absinthii Herba*".
3. Farm. *A. Georgescu,* farm. *Carmen Grigorescu :* „Elemente de organizare în vederea simplificării evidenţelor în farmacie".

FILIALA ARAD

Şedinţa din 31.III.1972

1. Farm. *M. Coconoiu :* „Incompatibilităţi în seringă".
2. Farm. *A. Olariu :* „Transportul medicamentelor în sînge şi difuzarea lor în ţesuturi. Biotransformările medicamentelor".
3. Farm. *O. Paină :* „Medicamente diuretice".
4. * * * „Discuţii în legătură cu organizarea consfătuirii interjudeţene a Secţiei de farmacie, octombrie 1972".

Şedinţa din 23.VI.1972

1. *Florica Ciobanu :* „Lizozimul în terapeutica modernă".

FILIALA BRAŞOV

Şedinţa din 14.VI.1972

1. Farm. *Stela Zamfir :* „Coloizi moderni folosiţi în practica farmaceutică şi terapeutică".
2. Farm. *M. Russu :* „Profesiunea de farmacist şi deontologie socialistă".

FILIALA CLUJ

Şedinţa din 1.VI.1972

1. Prof. *A. Radu,* conf. *P. Petcu,* dr. *Ecaterina Andronescu,* dr. *Viorica Hodişan,* dr. *M. Tămaş :* „Date cu privire la cartarea plantelor medicinale din judeţul Cluj".

2. Dr. *Lucia Grecu*, conf. *Viorica Cucu* : „Despre agliconul acidului primulic din rădăcina de *Primula officinalis*".

3. Dr. *Cristina Cioacă*, conf. *Viorica Cucu* : „Determinarea cantitativă a halebrinei în rizomul şi rădăcinile de *Halleborus sp.*".

4. Prof. *D. Bedeleanu*, dr. *Cornelia Bîcleşanu* : „Efectele medicamentelor hipoglicemiante orale asupra treptelor de oxidare ale acizilor graşi la nivelul mitocondriilor şi al unor derivaţi pirazolici asupra controlului glucidic".

FILIALA CONSTANŢA

Şedinţa din 29.VI.1972

1. Farm. *Marcela Marinescu* : „Substanţe ajutătoare şi edulcorante în soluţii".
2. Farm. *St. Cismaru* : „Cel de-al IX-lea Congres al Societăţii de Farmacie din Republica Democrată Germană, Berlin, 8–10.V.1972".

Şedinţa din 1.VII.1972

1. Farm. *Cristina Dumitrescu* : „Stabilizanţi folosiţi la prepararea soluţiilor oftalmice".
2. Farm. *Carmen Georgescu* : „Modul de rezolvare curentă a unora dintre soluţiile oftalmice prescrise de medicii din oraşul Constanţa".
3. Farm. *Teodora Tunaş* : „Modul de preparare a unguentelor oftalmice la Farmacia nr. 56 din cadrul Spitalului Unificat din Constanţa".
4. Farm. *Alexandrina Popa* : „Consideraţii asupra unor particularităţi tehnice ale soluţiilor oftalmice şi modul de rezolvare la farmacia nr. 7 din Constanţa".
5. *Georgeta Rădulescu* : „Conservanţi folosiţi la prepararea soluţiilor oftalmice şi rezultatele obţinute prin folosirea lor la Farmacia nr. 1 din Constanţa".

Şedinţa din 18.VIII.1972

1. Farm. *Voica Brighiu* : „Gelurile, ca baze de unguente".
2. Farm. *Vanda Perifan* : „Alergiile şi tratamentul lor (I)".

RECENZII

„TRAVAUX DES LABORATOIRES DE MATIÈRE MÉDICALE ET DE PHARMACIE GALÉNIQUE"

Vol. LVI, Facultatea de farmacie, Paris, 1971

Volumul reunește o serie de publicații apărute în cursul anului 1971 și cuprinde trei părți. Primele două reprezintă teze de doctorat (Cercetări asupra antocianilor foliari a 3 arbori tropicali ; Studiul unor plante medicinale din Cambodgia).

Cea de a 3-a parte include lucrări de farmacognozie și de farmacie galenică aparținînd diverșilor autori și cercetători. Această parte cuprinde: „Plante medicinale din Congo-Brazzaville" ; „Izolarea unui alcaloid (arborinina) dintr-o rutacee braziliană" ; „Noi cercetări fitochimice referitoare la papilionacee-genistee din Europa" ; „Alcaloizi-esteri ai leguminoaselor" ; „Dozarea bazelor purinice prin protometrie" ; „Spectrofluorimetria în analiza medicamentelor (flavonoide, cumarine, heteroside cardiotonice)" ; „Procedee simple de localizare a pigmenților flavonici" ; „Flavonoide din Anthemis nobilis" ; „Izolarea a doi alcaloizi noi din Peripterygia marginata" ; „Utilizarea cromatografiei în strat subțire în controlul amestecurilor purgative, ca și controlul unor medicamente vegetale"; „Alcaloizi și polifenoli din leguminoase" ; „Separarea prin cromatografie în strat subțire a unor componenți din *Cannabis* și dozarea lor densitometrică" ; „Compuși fenolici din acele de *Pinus sylvestris*", trei note privind analiza pomadelor, uleiuri și ceruri.

În afara acestora există o listă de lucrări publicate (Laboratorul de materie medicală și 3 teze de doctorat, precum și 7 lucrări ale laboratorului de farmacie galenică și 4 teze de doctorat).

Lista mai cuprinde și titlul a două cărți apărute : „Les plantes médicinales", în 2 volume (E. Perrot și R. R. Paris), în Ed. Presses universitaires, 1971 și „Précis de matière médicale", vol. III, Farmacognozie specială (R. R. Paris și H. Moyse), Ed. Masson, Paris, 1971.

I. Popa

„ORGANISCH-CHEMISCHE ARZNEIMITTEL UND IHRE SYNONYMA" (MEDICAMENTE CHIMICE ORGANICE ȘI SINONIMELE LOR)

Martin Negwer

Ed. Akademie, Berlin, 1971

Publicația apărută în două volume : primul volum ocupîndu-se pe plan internațional de medicamente chimice organice (871 p.) și cel de al doilea volum fiind un index de materii (877–1 216).

Lucrarea, care este la a 4-a ediție, se deosebește de cele anterioare prin aranjamentul medicamentelor pe două coloane, fiecare substanță avînd un număr (ceea ce facilitează găsirea lui după index), aranjamentul lor după formula moleculară (sistemul Hill), structura și denumirea chimică, sinonime, denumiri comune internaționale (cu litere cursive), indicația terapeutică.

Sînt cuprinse 4 980 substanțe, o listă suplimentară cu 248 de medicamente organice.

În cel de al doilea volum, care reprezintă tabla de materii, denumirile medicamentelor sînt înscrise în ordine alfabetică pe grupe, avînd indicațiile numerelor din

---

Cartea se află în Biblioteca U.S.S.M.

primul volum (este un *Gruppenregister*). Urmează indexul de sinonime în ordine alfabetică, avînd indicația numărului din volum I (nume depuse, unele denumiri chimice, iar denumirile chimice sînt inserate cu litere cursive).

În completarea indexului sînt incluse noi substanțe care nu figurează în volumul I.

Lucrarea este însoțită și de o erată volantă. Manualul este prezentat în condiții grafice excelente, avînd o deosebită utilitate pentru farmaciști, autorități farmaceutice, chimiști și cercetători care se ocupă de problema medicamentului.

I. Popa

„DÉNOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES" POUR LES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES (LISTE RECAPITULATIVE NR. 3, 1971) (DENUMIRILE COMUNE INTERNAȚIONALE PENTRU SUBSTANȚELE FARMACEUTICE)

187 p., 6 dolari, Organizația mondială a sănătății, Geneva, 1971

Liste privind denumirile comune internaționale propuse pentru substanțele farmaceutice apar cu regularitate în publicația Chronique O.M.S. și în listele recapitulative care apar din timp în timp.

Prezenta listă, care face obiectul publicației, 2 733 de denumiri care au fost publicate în perioada 1953—1971. Denumirile din actuala listă sînt prezentate în ordine alfabetică în terminologia latină și franceză, după care urmează denumirea chimică a substanței și formula chimică brută. De asemenea cuprinde unele antibiotice și substanțe a căror compoziție nu a fost încă stabilită.

Sînt redate și denumirile aplicabile radicalilor și unor grupări. Unele substanțe, pentru care o denumire comună internațională a fost propusă, sînt folosite sub formă de săruri sau de esteri. Deoarece radicalii sau grupele corespunzătoare sînt uneori complexe și chiar incomode de a le prezenta sub denumirea chimică sistematică, acestea sînt reprezentate sub o formă prescurtată, sugerîndu-se a fi folosite cu denumirile comune internaționale propuse. Într-o listă sînt prezentate 34 de astfel de prescurtări. Cităm cîteva exemplificări : N-acetilglicinat = aceturat; ciclopentilpropionat = cipionat; etandisulfonat-1,2 = edisilat; heptanoat = enantat; glucoheptonat = gluceptat; n-dodecilsulfat = laurilsulfat; metansulfonat = mesilat; trimetilacetat pivalat; p-toluensulfonat = tosilat; trietanolamina = trolamina etc.

În *anexa 1,* a listei recapitulative este arătată procedura de urmat în vederea alegerii denumirilor comune internaționale recomandate pentru substanțele farmaceutice, ca și directivele generale pentru formarea acestor denumiri. Asemănarea între substanțele aceluiași grup este arătată printr-un grup de silabe sau eventual sufixuri. Din cele 35 de grupe menționate, cităm ca exemple următoarele : *andr* pentru steroizi androgeni; *-bamat* pentru tranchilizantele din seria propandiol sau pentandiol; *barb* pentru acizi barbiturici; — *caină* pentru anestezici locali; *-ciclină* pentru antibiotice derivate de la tetraciclină; *-formin* pentru guanidine; *-pramin* pentru compușii dibenzazepinici de tip imipramină; *-serpină* pentru alcaloizii din *Rauwolfia; -ium* pentru săruri cuaternare de amoniu etc.

Anexa 2 este un index de formule moleculare ale D.C.I. care figurează în lista recapitulativă și care sînt indexate după formula moleculară și denumirea latină.

I. Popa

REFERATE

STUDIUL FARMACOLOGIC AL UNUI NOU HIPOCOLESTEROLEMIANT (MG 46), **J. Nordmann, G. Loiseau, G. Berthe, P. Lohier, M. Truchaud,** Thérapie, 1972, 27, 2, 339–358

Substanţa MG 46 este un derivat al acidului p-clor-fenoxiizobutiric şi anume, esterul cu hidroxi-4-N-dimetilbutiramida.

Cercetarea farmacologică cuprinde după studii pentru precizarea toxicităţii acute şi cronice, evidenţierea efectului hipocolesterolemiant şi hipolipemiant, determinarea acţiunii asupra colerezei, apoi a acţiunii asupra sistemului nervos central şi sistemului nervos vegetaiv, ca şi asupra aparatului cardiovascular.

Se mai studiază alte tipuri de acţiuni ca : analgezică, antitermică şi antihistaminică, se urmăreşte precizarea efectului asupra coagulării, toleranţa gastrică şi o eventuală acţiune antiulceroasă şi efectul asupra tranzitului intestinal.

Rezultatele obţinute relevă că MG 46 este puţin toxic, DL_{50} la şoarece este 1 080 mg/kilocorp, iar la şobolan 2 845 mg/kilocorp.

Substanţa are acţiune hipolipemiantă tot aşa de intensă ca şi clofibratul, iar efectul coleretic este de două ori mai mare decît al substanţei-etalon (clofibrat). MG 46 nu are acţiune pe S.N.C. şi S.N.V., nu influenţează presiunea arterială la cîine, nu are acţiune antiaritmică (la şoarece) şi nu modifică circulaţia periferică (la cobai). Nu au fost relevate nici acţiunile : analgezică, antitermică, anticoagulantă, antihistaminică, antiserotoninică.

MG 46 are o bună toleranţă gastrică nu are acţiune antiulceroasă şi diminuează moderat tranzitul intestinal (la şoarece).

Elena Cristea

FLUORUL ŞI SĂNĂTATEA *Chron. Org. Mond. Santé,* 1972, *26,* 5, 257–267

În urma rezoluţiei celei de a 22-a Reuniuni mondiale a sănătăţii (Boston, 1969), s-a recomandat instituirea fluorizării apei pînă la nivelul optim necesar pentru protecţia sănătăţii dentare, avînd în vedere acţiunea sa carioprofilactică.

Este de o importanţă capitală cunoaşterea rolului fluorului în fiziologia şi patologia umană. Recent, O.M.S. a publicat o monografie cu titlul de mai sus, sub semnătura a 29 experţi *(Fluor et santé,* 1972, 384 p., O.M.S., Seria de monografii nr. 59).

În privinţa abundenţei în scoarţa terestră, fluorul ocupă al 17-lea loc, mai abundent decît cuprul, fiind întîlnit printre principalele elemente mai ales sub formă de fluorină, criolită şi apatită ($Ca_5FP_3O_{12}$). Apa de mare conţine 0,8–1,4 ppm (părţi per milion).

A rezultat dintr-o serie de lucrări că un oarecare aport de fluorură este esenţial pentru formarea smalţului dentar care să reziste la carii. Experimentările pe animale au arătat că este necesar mineralizării normale a ţesuturilor dure şi poate avea un rol şi în reproducere.

Prezenţa fluorurilor poate inhiba sau stimula activitatea unor enzime, însă mecanismele nu sînt încă bine cunoscute.

Din punct de vedere fiziologic, proprietatea cea mai interesantă a fluorului este probabil marea sa afinitate pentru fosfatul de calciu. În oase le măreşte forma cristalelor de apatită şi le micşorează solubilitatea, exercitînd un rol de stabilizator al scheletului. Fluoruri au fost administrate echipajelor zborurilor cosmice pentru a compensa decalcifierea osoasă a scheletului din cauza stării de imponderabilitate şi a lipsei de activitate fizică. La doze mari au loc lezări ale scheletului.

În doze optime, fluorul are o acţiune favorabilă asupra dentiţiei ; reduce frecvenţa cariilor dentare în proporţii de 60%, dar la doze mari provoacă apariţia de pete pe smalţ.

Principalele surse de fluoruri pentru om sînt apele potabile, alimentele şi unele medicamente, ca şi din poluanţi industriali. Un tabel cuprinde conţinutul de fluoruri în ppm în apele naturale din 27 de ţări, iar în altul o evaluare a cantităţii de fluoruri ingerate zilnic de către copii în S.U.A. Pentru climatele tempe-

rate se recomandă ca apele potabile să conţină 1,0—1,2 ppm fluor. Urme de fluoruri se găsesc în toate alimentele. Cantităţi mai mari se găsesc în frunzele uscate de ceai şi peştii de mare.

Un studiu efectuat asupra unor adulţi tineri, care zilnic au ingerat cîte un comprimat cu 1 mg fluorură de sodiu, a arătat că 10% din doză trece în fecale, 61% în urină, iar diferenţa ar corespunde fără îndoială unei reţineri de către schelet, ţesuturi moi şi lichide circulante. La copii, reţinerea în organism este mai mare (pînă la 72%).

Prezenţa fluorurilor în aer, sub formă de suspensii, a devenit o problemă de sănătate publică, deoarece fluorul este aproape complet absorbit prin plămîni. Inhalarea pulberilor poate fi la originea fluorozei.

Absorbţia fluorurilor solubile (apă, alimente) are loc prin membrana gastrică şi prin intestine, după un proces normal de difuziune. În prezenţa calciului, magneziului sau aluminiului, solubilitatea fluorurilor este redusă. Conţinutul mediu plasmatic este de 0,14—0,19 ppm, chiar cînd apa potabilă conţine 0,15—2,5 ppm. Nivelul plasmatic rămîne oarecum constant printr-un mecanism homeostazic. Ionul de fluor se repartizează rapid în toate ţesuturile moi (0,5—1 ppm), unde se menţine la un nivel constant. Oricît de mică ar fi cantitatea de fluoruri ingerată, aproape jumătate se încorporează în ţesuturile calcifiate fie prin substituirea unor ioni sau grupări care sînt normal asociate cu cristalitele de hidroxiapatită, fără ca structura apatitei să fie serios perturbată, fie prin pătrunderea în reţeaua cristalină în cursul creşterii cristalelor.

Fluorurile sînt excretate prin urină, se depozitează în pielea care se descuamează şi sînt eliminate prin sudoare şi fecale. Urme apar în lapte (0,1—0,2 ppm), salivă, păr şi fără îndoială în lacrimi. Pare că transpiraţia contribuie la echilibrarea concentraţiei acestui element în organism. Conţinutul urinar este în general considerat ca cel mai bun indice al consumului cotidian de fluor. Aproximativ 96% din fluorul organismului se găseşte în schelet ; concentraţia se măreşte foarte repede cînd proporţia de fluoruri din apa potabilă creşte. Ionii de fluor se substituie celor de hidroxil din cristalele de hidroxiapatită, existînd o coexistenţă a cristalelor mixte de hidroxi- şi de fluoroapatită.

În privinţa dinţilor, absorbţia fluorului în smalţ nu mai are loc practic de la vîrsta de 30 de ani. El şi-ar exercita acţiunea protectoare contra cariilor dentare prin diminuarea solubilităţii smalţului în mediu acid, ca şi prin inhibarea enzimelor bacteriene responsabile de producerea acidităţii.

Pentru om, doza letală acută este de 2,5—5 g după solubilitatea compusului şi sensibilitatea subiectului ; ea se manifestă printr-o durere abdominală difuză, diaree şi vomitare, sialoree însoţită de sete, transpiraţie şi spasme dureroase în membre. Tratamentul de urgenţă : provocarea vărsăturilor şi ingerarea de lapte.

Cantităţi excesive de fluoruri naturale sau o expunere industrială provoacă efecte toxice cronice asupra scheletului, provocînd semne de fluoroză dentară şi osoasă. Simptomele precoce ale bolii constau în vagi dureri articulare la nivelul membrelor, genunchilor şi coloana vertebrală.

I. Popa

ACŢIUNEA TERAPEUTICĂ A SULFATULUI DE VANADIL ÎN TUBERCULOZA EXPERIMENTALĂ, **I. M. Bala, V. I. Zavrajinov, L. M. Lopîlova,** *Farmakol. Toksikol.*, 1971, 3, 346

V. V. Korhov, Azarnoff şi Curran, Mountain şi colab. au arătat că vanadiul exercită influenţă asupra metabolismului lipidelor. Pe de altă parte, Curran şi Costello au precizat că vanadiul inhibă dezvoltarea micobacteriilor tuberculozei. Acest lucru a fost explicat prin acţiunea vanadiului asupra membranei micobacteriilor, care conţine lipide. Studiind toxicitatea acută a sulfatului de vanadil pe şoareci, autorii articolului au precizat că DL_{50} este de 560 mg/kilocorp, DL_{100} de 800 mg/kilocorp, iar doza maximă suportabilă de 300 mg/kilocorp. Doza terapeutică ar fi de 1 mg/kilocorp. Injectarea prelungită a sulfatului de vanadil la iepuri nu a provocat dereglarea funcţională a ficatului şi rinichilor, nu a modificat comportamentul animalelor, nu a micşorat pofta de mîncare. De asemenea, nu a modificat conţinutul β-lipoproteinelor, al aminoacizilor şi al fracţiunilor proteice din sînge. În secundar, a fost constatat un efect hemostimulant (a crescut numărul de eritrocite şi concentraţia hemoglobinei), iar concentraţia colesterinei din sînge a scăzut. Injectarea subcutanată a sulfatului de vanadil în doză de 1 mg/kilocorp, la 2 zile interval, timp de 120 de zile, la cobaii infectaţi cu tuberculoză, a demonstrat că acesta posedă o evidentă acţiune terapeutică. Nu au fost constatate fenomene secundare. *In vitro,* dezvoltarea micobacteriilor tuberculozei a fost atenuată în cazul concentraţiei de 3 mg/ml de mediu şi oprită în cazul concentraţiei de 5 mg/ml de mediu.

B. Ivaşcu

MUSZAKI DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

CONTENTS

Page

General Reports

P. Ionescu-Stoian — *Achievements and prospectives in the pharmaceutical research* 1

Original contributions. Experimental studies.

V. Galea, Rodica Comes, Natalia Galatâr — *Toxicity of Clafene. Note III. Contributions to the study of the toxicity of Clafene by a chronic experiment in rats.* 7

I. Ciulei, P. A. Ionescu — *Studies on the alcaloids from* ***Thalictrum minus*** *L.* 17

Gh. Morait — *Contributions to the dosage of alcaloids. New methods for the dosage in non-aqueous media. Note III. Determination of papaverine.* 29

History of Pharmacy and Pharmaceutical Organization

J. Spielmann, Z. Szökefalvi-Nagy, G. Rácz — *Pharmacy in Transsylvania at the beginning of the 19-th century.* 45

E. Gheorghiu — *Seventy-five years from the foundation of the pharmacy of the „Brâncovenesc" Hospital.* 53

Conferences, Congresses, Symposia

From the Activity of the Scienties of Medical Sciences

Reviews

Surveys

СОДЕРЖАНИЕ

Общие рефераты

Стр.

П. Ионеску-Стоян — *Успехи и перспективы в области фармацевтических исследований* 1

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования.

В. Галя, Родика Комес, Наталия Галатыр — *Токсичность клафена. Сообщение III. К вопросу токсичности клафена в условиях хронического опыта на крысах* 7

И. Чулей, П. А. Ионеску — *Исследование алкалоидов, содержащихся в растении* ***Thalictrum minus*** *L.* 17

Г. Мораит — *К вопросу количественного определения алкалоидов. Новые методы определения в безводной среде. Сообщение III. Определение папаверина* 29

История фармации и фармацевтическая организация

Ж. Шпильман, З. Чокефелви-Надь, Г. Рачь — *Аптеки в Трансильвании в начале XIX столетия* 45

Э. Георгиу — *75 лет со дня основания больничной аптеки обслуживающей бухарестскую больницу „Брынковенеск"* 53

Конференции. Конгрессы. Симпозиумы.

Из деятельности Объединения обществ медицинских наук

Рецензии

Рефераты

FARMACIA NR. 1/1973

1973 JUN 27

SUMAR

Pag.

Referate generale

P. Ionescu-Stoian — *Realizări şi perspective în cercetarea farmaceutică.* . . . 1

Lucrări originale. Cercetări experimentale

V. Galea, Rodica Comes, Natalia Galatâr — *Toxicitatea Clafenului. Nota III. Contribuţii la studiul toxicităţii Clafenului prin experiment cronic la şobolani.* . 7

I. Ciulei, P. A. Ionescu — *Cercetări asupra alcaloizilor din* ***Thalictrum minus*** *L.* 17

Gh. Morait — *Contribuţii la dozarea alcaloizilor. Noi metode de dozare în mediu neapos. Nota. III. Determinarea papaverinei.* 29

Istoria farmaciei şi organizare farmaceutică

J. Spielmann, Z. Szökefalvi-Nagy, G. Rácz — *Farmacia în Transilvania la începutul secolului al XIX-lea.* 45

Em. Gheorghiu — *75 de ani de la înfiinţarea farmaciei proprii a Spitalului „Brîncovenesc"* 53

Conferinţe, Congrese, Simpozioane

Din activitatea U.S.S.M.

Recenzii

Referate

„Taxele poştale plătite în numerar pentru anul 1973, conform aprobării D.P.D.P., Nr. 137/7225/1972"

I.P.I. — c. 2147

41.500

Lei 6

E 2159

R PETERALVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil: prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct: prof. E. CIONGA
Secretari de redacție: farm. ȘT. TĂMĂȘDAN
farm. VASILICA-TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEȘAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, prof. D. CONSTANTINESCU, prof. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FĂRȘIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. M. LUPAȘ, farm. AL. MATEI, (Pitești), prof. GH. NICULESCU, conf. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ȘTEFĂNESCU, conf. N. ȚUCHEL

2

FEBRUARIE 1973

SOMMAIRE

Page

Revue générale

N. Ţuchel, Şt. Velea — *Depuis les aspects anormaux de l'„eau normale" jusqu'à la nouvelle modification de celle-ci, l'„eau polymérisée".* 65

Travaux originaux. Recherches expérimentales

P. Ionesco-Stoian, Maria Mihăilesco, P. Stănesco, Sanda Bottesch — *La valeur de l'hémisuccinate sodique de chloramphénicol, administré dans des collyres.* 79

I. Ciulei, Viorica Istudor — *Contributions à l'étude chimique de l'espèce Rumex Wallichii Meisen* 85

Matilda Rosetti, D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *Recherches concernant l'influence exercée par les 2-(p-toluène sulfon-amido)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazols sur l'activité pyrophosphatasique anorganique qui a lieu dans le foie de rat.* 89

P. Gane, V. Stroesco — *L'influence que le medazepam (Nobrium) exerce sur le comportement du rat.* 101

Adriana Popovici — *Onguents à vitamines liposolubles. Note I. Recherches comparatives sur le stabilité de la vitamine A dans les bases d'onguent.* . . 109

Paraschiva Bârză — *Contributions à l'étude analytique de la Rifampycine. Note IV. La détermination iodométrique indirecte de la Rifampycine.* 121

De l'activité de l'Union des Sociétés de Sciences Médicales

Analyses

Comptes rendus

INHALT

Seite

Allgemeinreferate

N. Ţuchel, Şt. Velea — *Von den abnormalen Erscheinungen des „normalen Wassers" zu einer neuen Veränderung, dem „polymerisierten Wasser".* 65

Originalarbeiten. Experimentelle Forschungen

P. Ionescu-Stoian, Maria Mihăilescu, P. Stănescu, Sanda Bottesch — *Der Wert des im Kollyrium verabreichten Natriumhemisuckzinates von Chloramphenicol.* 79

I. Ciulei, Viorica Istudor — *Beiträge zur chemischen Untersuchung der Art Rumex Wallichii Meisen* 85

Matilda Rosetti, D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *Forschungen über den Einfluss von 2-(p-Toluen Sulfonamid)-5-R-Merkapto-1,3,4-Thiadiazolen auf die anorganische Pyrophosphatasenaktivität in der Rattenleber.* . . . 89

P. Gane, V. Stroescu — *Die Beeinflussung des Verhaltens der Ratten durch Medazepam (Nobrium).* 101

Adriana Popovici — *Salben mit fettlöslichen Vitaminen. I. Mitteilung. Vergleichende Untersuchungen über die Stabilität des Vitamins A in Salben.* . . . 109

Paraschiva Bârză — *Beiträge zur analytischen Untersuchung des Rifampizins. IV.Mitteilung. Indirekte jodometrische Bestimmung der Rifampizins.* . . 121

Aus der Tätigkeit des Verbandes der Gesellschaften für Medizinische Wissenschaften

Rezensionen

Referate

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTA A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8—10—Telef. 13.89.73

VOLUMUL XXI Numărul 2 FEBRUARIE 1973

SZAKIKÖNYVTÁRES DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 8833 ★ 20 ★

REFERAT GENERAL

De la aspectele normale ale „apei normale" la noua modificație a acesteia „apa polimerizată"

N. Țuchel, Șt. Velea

Facultatea de farmacie, I.M.F. București

REZUMAT *În ultimii ani, utilizîndu-se domeniile spectroscopice I.R., Raman și de rezonanță magnetică nucleară, s-a pus în evidență noua modificație a apei „normale", „apa polimerizată" căreia îi corespunde aceeași formulă brută* $(H_2O)_n$.

Caracterizată prin proprietăți fizice deosebite, ca: punct de congelare de —40°C, densitate mare 1,4 g/cm³, indice de refracție crescut, presiune mică de vapori și stabilitate la temperatura de 500°C, apa polimerizată pare să aibă aspect de polielectrolit, în care unitățile structurale de bază sînt constituite prin intermediul unei legături foarte strînse între centrele O—H—O—, izoelectronice cu ionul $F-H-F^-$. *Pe baza spectrelor de vibrație și prin analogie, distanțele O...O trebuie să fie de circa 2,3 Å, iar energia legăturii de hidrogen cuprinsă între 30 și 50 kcal, pentru fiecare legătură și între 60 și 100 kcal pentru fiecare unitate; de aici rezultă proprietățile neobișnuite ale apei polimerizate.*

Se discută formulările propuse și interpretările făcute pe baza criteriilor moleculare ale apei „anormale", comparîndu-se cu structura apei „normale", explicîndu-se în același timp anomaliile acesteia din urmă față de compușii similari.

Apă *Tehnică*
Apă polimerizată *Spectrometrie*

În ultimii ani numeroase cercetări experimentale și teoretice au ca obiect modificația apei, descoperită de Deriaghin (1, 2).

Studiile respective au fost inițiate de apariția unei note într-un jurnal sovietic de chimie coloidală, care prezenta aspecte cu totul deosebite ale apei preparate în condiții speciale (3).

Aplicaţiile practice ce se întrevăd în condiţiile obţinerii unor cantităţi mari ale apei „anormale" sînt elementele stimulative ale intensificării cercetărilor care se concretizează prin numeroase confruntări ştiinţifice. Această apă „anormală", numită şi „poli-apă", „supra-apă" sau „orto-apă", se poate obţine în capilare lungi, prin condensare la o presiune relativă a vaporilor de numai 0,93 (20°C).

Ea prezintă proprietăţi deosebite de ale apei normale, printre care Deriaghin a surprins următoarele : vîscozitatea mult crescută, care conferă apei consistenţa gelatinei; tensiunea de vapori mică; densitate mare 1,4 g/cm^3; punct de fierbere ridicat (circa 500°C); punct de congelare de —40°C etc.

Ca urmare a acestor proprietăţi, se prevăd utilizări importante ale apei anormale, care pe de o parte se referă la băile de încălzire din industria chimică şi pe de altă parte în domeniul reactorilor nucleari ; de asemenea, se prevăd aplicaţii şi în alte sfere de activitate.

Problema apei polimerizate interesează toate domeniile şi implicit cel farmaceutic şi biologic, cu consecinţele legate de aspectele fundamentale şi aplicative.

Asupra apei s-au efectuat un volum uriaş de cercetări ; ea reprezintă substanţa care depăşeşte pe toate celelalte prin abundenţa sa pe pămînt, prin importanţa esenţială şi sistemele biologice, cît şi ca solvent deosebit de preţios şi vehicul al substanţelor medicamentoase.

Aproape 3/4 de pe suprafaţa pămîntului este acoperită cu apă lichidă. Sub formă de vapori ea este, de asemenea, un important constituient al atmosferei pămîntului. Sub formă combinată este întîlnită abundent în minerale (cum ar fi ghipsul).

Apa este întotdeauna prezentă în ţesuturile animale şi vegetale ; dacă în organismul uman se găseşte circa 70% din întregul corp, apa atinge în unele vegetale proporţii de 90%.

Deşi are o moleculă simplă, apa deţine proprietăţi care se deosebesc foarte mult de ale altor lichide, ca urmare a interacţiunilor intermoleculare atît în faza lichidă, cît şi în cea solidă. De altfel, varietatea extraordinară a utilizărilor apei constă tocmai în particularităţile ei, care comparativ cu alte substanţe, apar ca anormale.

Cea mai evidentă anomalie a apei normale este densitatea mai mică a gheţii ; densitatea maximă a apei se află, cum prea bine se ştie, la +4°C.

Măsurătorile în domeniul spectroscopiei I.R. la vaporii de apă (cu neglijarea interacţiunilor reciproce moleculare), au indicat că fiecare proton din molecula de apă se găseşte la o distanţă 0,96 Å de atomul de oxigen şi că între aceştia unghiul este de 105°.

Verificîndu-se solicitările electronilor la legătura OH, se constată că la atomul de oxigen se mai găsesc două perechi de electroni neparticipanţi, care împreună cu atomul de oxigen central, formează, de asemenea, un unghi tetraedric (4). Acesta este punctul de plecare pentru presupunerea că moleculele de apă în legătura reţelei, cum ar fi în gheaţă, comportă numărul de coordinaţie 4. Dependenţa legăturilor intermoleculare de difracţie este evidentă.

Energia punţii de hidrogen dintre molecule (fără luarea în considerare a celorlalte interacţiuni cu moleculele vecine) se apreciază în jurul valorii de 5 Kcal/Mol (5).

Cercetările prin difracţie cu razele X asupra atomului în oxigen, în legătura reţelei gheţei, demonstrează aşezarea tetraedrică binecunoscută.

Distanţele la un atom de oxigen participant în legătura de hidrogen este de numai 2,76 Å faţă de suma de 3,5 Å pentru intervalul de covalenţă O şi H.

Atît cercetările termodinamice, cît şi rezultatele spectroscopice I.R. sugerează faptul că la topirea gheţii, structura de „tridimit" se menţine în mod esenţial şi abia o dată cu ridicarea temperaturii se desface, cînd măreşte numărul agregatelor mici şi al moleculelor izolate (6).

Faţă de starea solidă, creşterea dezordinii apei lichide micşorează probabilitatea punţilor de hidrogen liniare, care, din punct de vedere energetic în această aranjare, prezintă un minimum relativ.

Unii autori propun şi tipuri de legătură de hidrogen netetraedrice (7) (fig. 1).

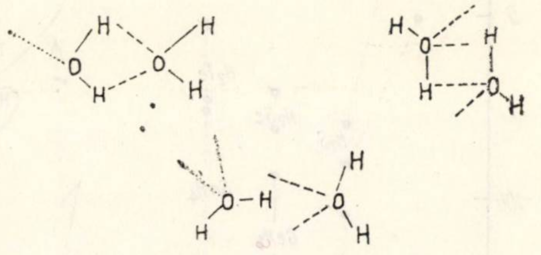


Fig. 1. — Tipuri de punţi de hidrogen netetraedrice la apă.

În această formulare numărul total de punţi de hidrogen se reduce, dar creşte densitatea de comprimare a moleculelor şi respectiv se măreşte acţiunea forţelor Van der Waals prezente.

Creşterea densităţii apei după topire se explică prin desfacerea parţială a structurii reţelei, cînd numărul de coordinare al moleculelor individuale creşte, astfel încît are loc o apropiere a moleculelor.

Dovada unei astfel de comportări este dată de distrugerea structurii normale a apei prin utilizarea presiunii, cînd nu mai apare maximum de densitate ; acest lucru se reflectă şi în minimum curbei vîscozitate-presiune la temperaturi joase.

În fig. 2 se pot observa şi valorile asocierii apei, urmărindu-se punctul de topire şi de fierbere (5).

Punctele de transformare pentru hidrurile elementelor din grupele principale 4 şi 6 din tabelul periodic sînt diferenţiate de ale apei.

Frank şi Wen (citaţi de Eisenberg, 5) au presupus că formarea unui dimer din două molecule de apă creează condiţii favorabile construirii altor legături de hidrogen cu alte molecule de apă.

Cu alte cuvinte legăturile de hidrogen se formează într-un mod „cooperativ", realizîndu-se „grămezi" sau „cuiburi" cu aspect relativ compact, a căror viaţă este foarte scurtă, de ordinul 10^{-11}s (fig. 3).

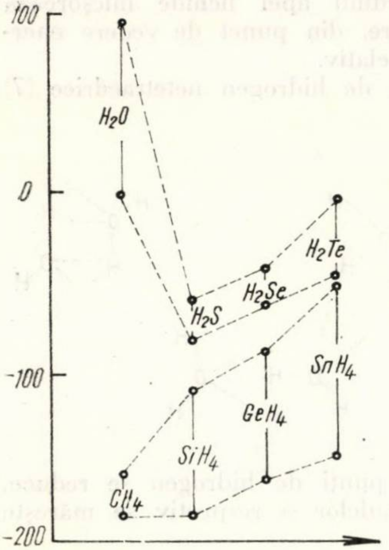
În concepţia acestor autori „apa normală" este alcătuită mai ales din monomeri şi din „grămezi".

Dezvoltarea acestei teorii se datoreşte cercetătorilor Némethy şi Scheraga (8), care utilizează pentru modelul lor nu numai molecule izolate, alături de domeniile compacte ale grămezilor, ci şi alte trei molecule care dovedesc formarea a pînă la trei legături de hidrogen la marginile grămezilor.

Formarea şi desfacerea acestor zone durează foarte puţin, aşa cum au dovedit cercetările relaxărilor dielectrice.

Némethy şi Scheraga sugerează o aglomerare de circa 90 molecule de apă pentru „grămadă" la punctul de topire şi circa 25 molecule de apă la punctul de fierbere.

În analogie cu hidraţii gazelor, Pauling consideră existenţa unor unităţi formate din 20 de molecule de apă în formă de pentagon – dodecaedru, în care se găsesc spaţii goale cu diametrul de 5,2 Å (9).



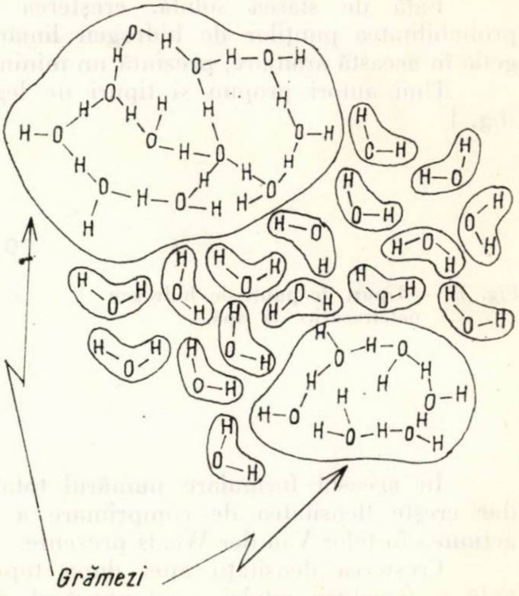


Fig. 2 Fig. 3→

Fig. 2. – Punctele de fierbere şi îngheţare ale apei în comparaţie cu ale elementelor din grupele principale 4 şi 6 din sistemul periodic : puncte de topire, O puncte de fierbere (ale hidrurilor).

Fig. 3. – Reprezentarea schematică a structurii apei lichide (după Némethy şi Scheraga).

După Marchi şi Eyring (10), apa conţine goluri în structurile supramoleculare care au aspect tetraedric.

Îmbunătăţiri ale modelului structurii apei au fost aduse de Wicke, care propune existenţa unor mici agregate de molecule alături de zonele compacte mari şi de monomeri.

Cercetările efectuate cu ajutorul spectroscopiei Raman de către Walrafen (11) aduc unele argumente noi modelul combinat (Némethy, Scheraga, Sparnaay) şi în combaterea modelului uniform (Lennard-Jones).

În legătură cu structura apei şi modificările acesteia, reţinem, de asemenea, legăturile de hidrogen formate între moleculele de apă şi substanţele dizolvate. Referindu-se numai la configuraţiile substanţelor biologice active (hormoni, antibiotice etc.), atomii de oxigen din molecula acestora alcătuiesc o structură hexagonală capabilă să se suprapună sau să interacţioneze cu atomii de oxigen, din reţeaua apei (fig. 4, după Werner, citat de Gheorghiu, 13).

Abaterile apei normale de la apa neasociată se observă la cele mai importante proprietăţi fizice : punct critic, punct de fierbere, punct de îngheţare, căldura de vaporizare, căldura de topire, căldura specifică, entropia de vaporizare, densitatea, volumul molar, variaţia de volum la îngheţare, vîscozitatea şi tensiunea superficială.

În tabelul I sînt prezentate anomaliile apei condiționate de fenomenul de asociere moleculară (14).

Apa normală prezintă deseori proprietăți speciale și chiar inverse decît alte altor corpuri, după cum rezultă din datele din tabelul I, se dilată prin înghețare, iar în intervalul de la punctul de topire la + 4°C se contractă.

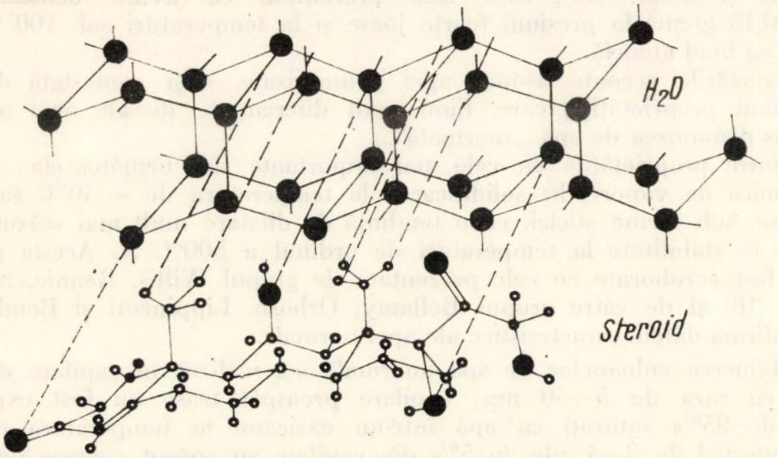


Fig. 4. — Configurația apei (după D. Warner). Atomii de oxigen din molecule formează o rețea hexagonală.

Tabelul I

Anomaliile apei „normale" determinate de asocierea dintre molecule

Proprietăți fizice	Valori reale	Valori calculate
Punct critic	374°C	50°C
Punct de fierbere	100°C	−100°C
Punct de înghețare	0°C	−120°C
Căldura de vaporizare	9,7 Kcal/Mol	4 Kcal/Mol
Căldura de topire	1,4 Kcal/Mol	0,5 Kcal/Mol
Căldura specifică	18 cal/grad-Mol	9 cal/grad-Mol
Entropia de vaporizare	26 cal/grad-Mol	19 cal/grad-Mol
Densitatea	1 g/cm³	0,5 g/cm³
Volum molar	18 cm³/Mol	40 cm³/Mol
Modificarea volumului la înghețare	Mărire de volum +1,62 cm³/Mol	Micșorare de volum 1,5 cm³/Mol
Viscozitatea	1,79 cP la 0°C	0,2 cP
Tensiunea superficială	75 dine/cm	7 dine/cm

Structura gheţii permite, de asemenea, existenţa mai multor modificaţii de gheaţă în funcţie de temperatură şi presiune. Din cele şase modificaţii stabile cunoscute ale apei solide, reţinem pe aceea a gheţii III mult mai densă, care stă în echilibru cu gheaţa I, la 22°C şi la 2 050 atmosfere.

Cea mai recentă formă alotropică a gheţii a fost observată de către Desemme şi colab. (15), care este prezentată ca avînd densitatea de $2{,}32 \pm 0{,}15$ g/cm^3 la presiuni foarte joase şi la temperaturi sub 100°K, considerată ca fiind amorfă.

Cercetările recente asupra apei polimerizate, deşi contestată de unii, i-au definit proprietăţile, care, fiind mult diferenţiate de ale apei normale, i-au adus denumirea de apă „anormală".

Dintre proprietăţile ei, cele mai importante sînt următoarele : a) presiunea mică de vapori; b) solidificarea la temperatura de — 40°C sau chiar mai joase, sub forma sticlei, cu o tendinţă de dilatare mult mai scăzută decît la apă ; c) stabilitate la temperaturi de ordinul a 500°C A. Aceste proprietăţi au fost coroborate cu cele prezentate de grupul Willis, Rennie, Smart şi Pathica (16) şi de către grupul Bellamy, Orborn, Lippincott şi Bondy (17), care confirmă datele caracteristice ale apei normale.

Obţinerea coloanelor de apă anormală s-a realizat în capilare de sticlă Pyrex, cu raza de 5—50 mμ; capilare proaspăt trase au fost expuse la vapori de 95% saturaţi cu apă într-un exsicator la temperatura camerei. La un interval de 3—4 zile, în 5% din capilare au apărut coloane de lichid.

În urma răcirii coloanelor sub 0°, fazele s-au separat, iar la —5° faza internă a dispărut; încălzindu-se capătul capilarului care conţinea coloana, coloana de apă normală din capătul închis al capilarului s-a transferat în altul.

Deriaghin a utilizat capilare pînă la un diametru de circa 10^{-2} cm; unele coloane au fost lăsate să crească timp mai îndelungat în exsicator şi apoi au fost observate în intervale de timp. Repetîndu-se aceste operaţii, unele dintre coloane au prezentat aparenţa a două faze în condiţiile temperaturii camerei. Accelerarea fenomenului are loc dacă se evaporă lichidul la circa 10^{-2} mm Hg.

La Universitatea din Maryland s-a obţinut apa anormală prin condensarea vaporilor de apă în capilare trase proaspăt din cuarţ topit sau pyrex cu un diametru de 5—20 μ, într-un sistem evacuat şi închis au fost suspendate capilarele peste apa distilată. Apa anormală a apărut în capilare după circa 18 ore.

În afara confirmării existenţei apei normale în urma experienţei lor efectuate de chimiştii englezi (18), s-au obţinut cantităţi mai mari de apă de către cercetătorii de la Battelle Memorial (Ohio) în capilare de 2 mm diametru. Dacă la Ohio s-au obţinut circa 10—15 mμ, alţi cercetători au reuşit să ajungă la o cantitate de 1 g.

Determinarea proprietăţilor fizice şi studiul spectrelor de vibraţie indică structura unică de polimer stabil (19). Spectrul I.R. al apei anormale are un număr de aspecte remarcabile şi pare să fie unic; acesta este un spectru al unei substanţe necunoscute (fig. 5).

Datele spectrale caracteristice ale apei normale indică o structură şi legături specifice.

Din studiul spectrelor I.R. şi Raman se trage concluzia că unitatea structurală a apei polimerizate este o legătură extrem de extinsă, cu trei centre O—H—O, izoelectrică, cu ionul biflor $F-H-F^-$. Prin analogie totuşi distanţele O...O trebuie să fie aproape de 2,3 Å, cu atomul de hidrogen central între oxigen la o distanţă de circa 1,15 Å şi avînd o energie a legă-

turii de hidrogen de 125—210 K Joule (30—50 Kcal) pe unitate de legătură sau circa 250 la 420 K Joule (60—100 Kcal) pe unitatea structurală a apei. În schimb, cum se cunoaşte, distanţa O...O în apa normală este de aproape 2,3 Å, cu o energie a legăturii de hidrogen de aproape 4 kcal/Mol (fig. 6).

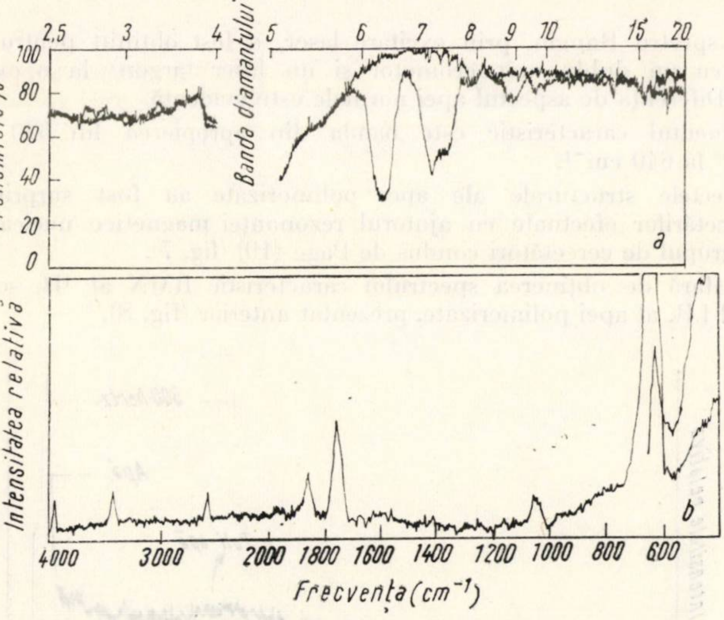


Fig. 5. — Spectrele de infraroşu şi Raman ale apei polimerizate.

a — spectrul I. R. ale apei polimerizate după transferul din capilare de cuarţ, între plăcuţe de diamant; *b* — spectrul Raman al apei polimerizate obţinute în capilar de cuarţ în urma excitării cu laser (argon) 4 880 Å.

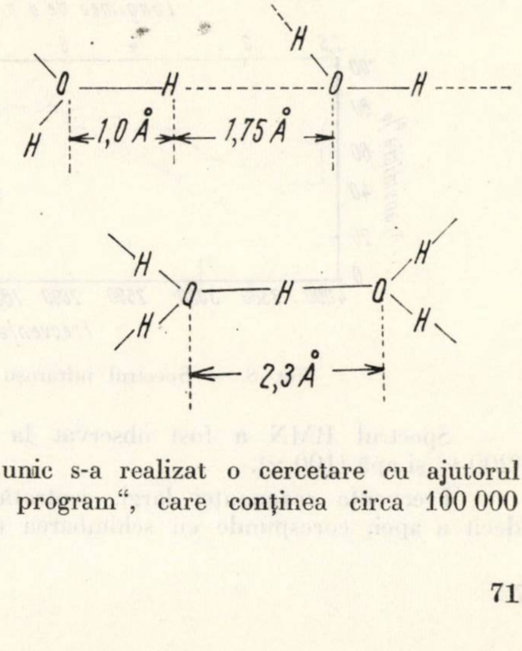


Fig. 6. — Distanţele de legătură dintre atomii de oxigen.

a — apă şi gheaţă; *b* — apă „anormală".

Ca o garanţie a caracterului unic s-a realizat o cercetare cu ajutorul unui calculator „ASTM-Dow Sirch program", care conţinea circa 100 000 de spectre I.R.

Aspectele neobişnuite includ completa absenţă a absorbţiei de la 2 500 la 4 000 cm^{-1} şi prezenţa unei benzi puternice aproape de 1 595 cm^{-1} şi un dublet intens în regiunea 1 400 cm^{-1}.

Zona de la 2 500 cm^{-1} la 1 950^{-1} este parţial obscură.

Spectre identice au fost obţinute cu probe preparate separat. Reprezentarea spectrelor după un număr de zile nu a înregistrat modificări semnificative.

Un spectru Raman, prin excitare laser, a fost obţinut pentru apa polimerizată cu un dublu monocromotor şi un laser (argon) la o excitaţie de 4 880 Å. Diferenţa de aspectul apei normale este evidentă.

Elementul caracteristic este banda din apropierea lui 620 cm^{-1}, cu un „umăr" la 640 cm^{-1}.

Aspectele structurale ale apei polimerizate au fost surprinse şi în urma cercetărilor efectuate cu ajutorul rezonanţei magnetice nucleare (RMN) de către grupul de cercetători condus de Page (19) (fig. 7).

În afară de obţinerea spectrului caracteristic RMN al ^1H, se confirmă şi spectrul I.R. al apei polimerizate, prezentat anterior (fig. 8).

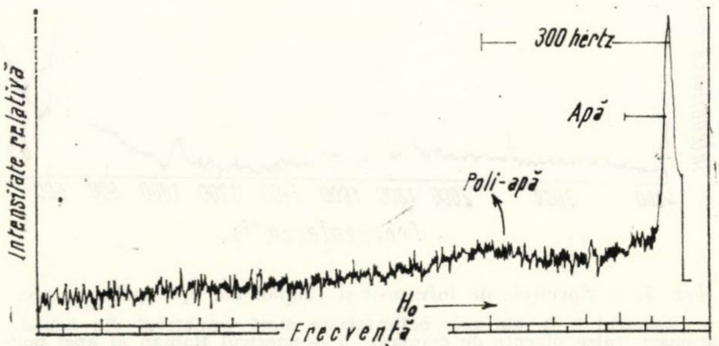


Fig. 7. — Spectrul ^1H RMN al apei polimerizate la 60 MHz.

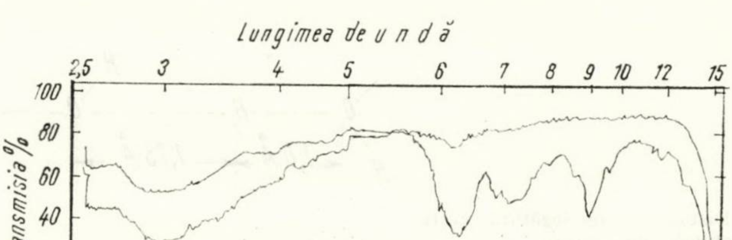


Fig. 8. — Spectrul infraroşu al apei polimerizate.

Spectrul RMN a fost observat la o soluţie omogenă de „poli-apă" (200 γ) şi apă (100 γ).

Frecvenţa rezonanţei largi, centrată la aproape 300 Hz, mai joasă decît a apei, corespunde cu schimbarea chimică aşteptată pentru un proton

legat, ori ca punte între doi atomi de oxigen, așa cum este sugerat în structurile lui Lippincott. Un proton astfel legat sau ca punte de hidrogen, ar urma să fie încărcat pozitiv, datorită electronegativității oxigenului.

În plus, sarcina negativă delocalizată, formal asociată cu propunerea unei structuri ciclice, ar duce la creşterea sarcinii pozitive a protonilor. O schimbare în rezonanţa paramagnetică a apei polimerizate, în comparaţie cu monomerul, era de aşteptat din cauza pierderii unui electron.

Pentru motive oarecum asemănătoare, protonii acizilor minerali şi organici au rezonanţa în regiunea 300—500 Hz, cîmp mai jos decît la apă, care are rezonanţa la 60 MHz.

În perimetrul înconjurător reţelei apei polimerizate, protonii vor fi interschimbabili.

Lăţimea rezonanţei apei polimerizate (~ 100 Hz) este astfel corespunzătoare structurii propuse. Polimerii în mod tipic au o rezonanţă lărgită, datorită mişcării moleculare interne reduse. La lărgirea semnalului contribuie, de asemenea, efectele datorate vîscozităţii şi asocierii moleculelor.

În spectrul I.R. al apei polimerizate, benzile de la 1 955, 1 410 şi 1 360 cm^{-1} corespund cu benzile anunţate de Lippincott.

Datele spectrale unice alături de proprietăţi neobişnuite observate la apa polimerizată, permit să se presupună structuri reprezentate prin schemele din fig. 9 şi 10.

Atomii de oxigen interacţionează cu orbitalul atomului de hidrogen (*s*, prin legătura sp^2, formînd legături cu mai multe centre, care implică legături delocalizate ale grupului O—H—O. Rezultatul delocalizării extensive a electronilor prin reţea ar avea rezultatul că fiecare legătură O—H are un ordin de legătură de 2/3. Orbitalii *p* rămași ai oxigenului ar avea o contribuţie la repulsia dintre perechile izolate.

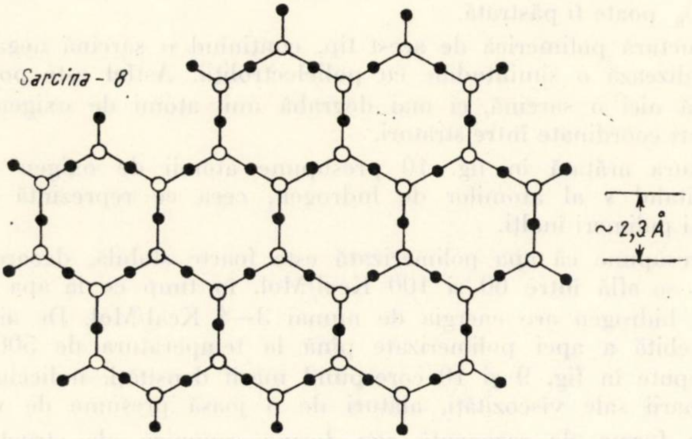


Fig. 9. — Diafragma de structură a apei polimerizate (reţea de unităţi hexagonale) (după Lippincott).

Structura sugerată capătă stabilitate prin aceea că există o delocalizare a electronilor şi pentru că ordinul legăturii efective pentru grupul H—O în structura reprezentată în fig. 9 şi 10 pentru apa polimerizată este 2/3 faţă de 1/2 în ionul HF_2^-. Aşadar orbitalul *s* al hidrogenului formează legă-

turi mai strînse cu orbitalii sp^2 ai oxigenului decît un orbital p al atomului de fluor în sistemul FHF^-. Aceasta înseamnă că legăturile H–O în apa polimerizată sînt așa de puternice, încît ele nu pot exprima criteriul normal al legăturii de hidrogen și că acestea trebuie să fie considerate drept legături covalente singulare, cu un ordin de legătură în jurul a 2/3.

Structura ilustrată în fig. 9 ar reprezenta aspectul unităților așezate într-un plan și formînd inele hexagonale regulate. În acest caz se vizualizează rețeaua bidimensională care are o sarcină negativă (numărul inelelor

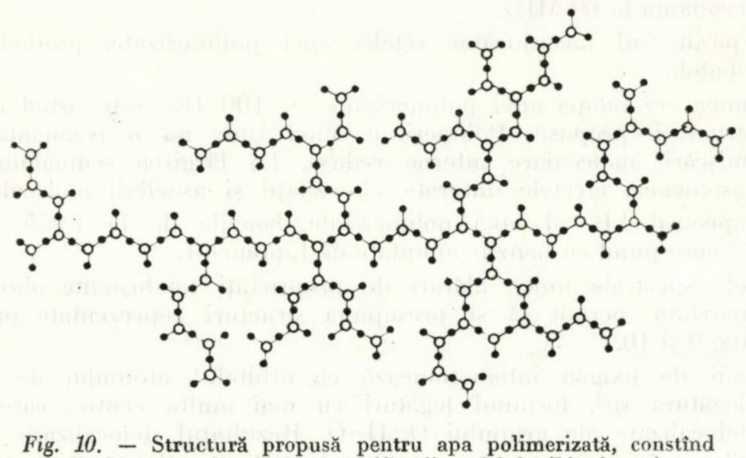


Fig. 10. — **Structură propusă pentru apa polimerizată, constînd din lanțuri polimerice cu ramificații multiple (Lippincott).**

minus unu). Rețeaua poate fi menținută împreună printr-un număr necesar de protoni, cationi sau ioni de hidronium, astfel încît formula empirică a apei $(H_2O)_n$ poate fi păstrată.

O structură polimerică de acest tip, conținînd o sarcină negativă, delocalizată, realizează o similitudine cu polielectroliții. Astfel este posibil ca să nu intervină nici o sarcină, ci mai degrabă unii atomi de oxigen formează patru legături coordinate între straturi.

Structura arătată în fig. 10 presupune atomii de oxigen în legături sp^2 cu orbitalul s al atomilor de hidrogen, ceea ce reprezintă cazul tipic pentru mulți polimeri înalți.

Se presupune că apa polimerizată este foarte stabilă, deoarece energia de legătură se află între 60 și 100 Kcal/Mol, în timp ce la apa „normală" legătura de hidrogen are energia de numai 3–4 Kcal/Mol. De aici și stabilitatea deosebită a apei polimerizate pînă la temperatura de 500°C. Structurile concepute în fig. 9 și 10 corespund marii densități, indicelui mare de refracție, marii sale vîscozități, alături de o joasă presiune de vapori.

Unele forme de rezonanță sau forme canonice ale structurilor presupuse în fig. 9 sînt indicate în fig. 11.

Forme similare pot fi schițate și pentru structura dată în fig. 10.

Din studiile efectuate și relatate mai sus se deduce corelația dintre datele spectrale, proprietățile fizice speciale determinate și structurile sugerate ale noii modificații ale apei.

Rezultă că materialul cercetat este polimer adevărat al apei, de unde și denumirea de „poli-apă" sau „apă polimerizată".

În concluzie, se poate spune că deosebita importanță a apei atît ca mediu esențial în sistemele biologice, cît și ca solvent ideal, justifică numeroasele studii care să îi adîncească proprietățile și structura în condiții cît mai diverse.

Cercetările recente au pus în evidență existența unei noi modificații a apei cu caracteristici mult diferențiate, printre care reținem: solidificarea

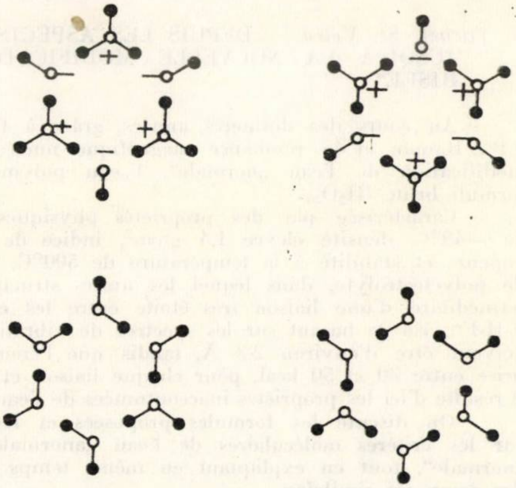


Fig. 11. — **Aspecte de rezonanță pentru structura din fig. 7.**

la temperatura de —40°C, stabilitatea la temperaturi de 500°C, densitatea mare (1,4 g/cm^3), indicele de refracție crescut, presiunea mică de vapori.

Aspectele spectroscopice în domeniile infraroșu, Raman și de rezonanță magnetică nucleară au permis studierea proprietăților apei normale comparativ cu cele ale acestei modificații noi, a căror aspecte unice au permis sugerarea unor structuri care conduce către denumirea de apă polimerizată.

BIBLIOGRAFIE

1. DERIAGHIN V. B. — *Discurs Faraday Soc.*, 1966, 42, 109.
2. DERIAGHIN V. B., CIURAEV V. N. — *Priroda*, 1968, 4, 16.
3. FEDIACHIN N. — *Kolloid Zh.*, 1962, 24. 497.
4. PESCHEL G., ADLFINGER H. K. — Zur anormalen Struktur des Wassers, *Arch. Pharm.*, 1971, 2, 1
5. EISENBERG D., KAUZMANN W. — The Structure and Properties of Water, Oxford University Press, 1969.
6. BERNAL D., FOWLER R. — *J. Chem. Phys.*, 1, 515.
7. WICKE E. — *Angew. Chem.*, 1966, 78, 1.
8. NÉMETHY G., SCHERAGA H. — *J. Chem. Phys.*, 1962, 36, 3 382.
9. PAULING L. — Hidrogen Bonding, Pergamon Press, Londra, 1959.
10. MARCHI R., EYRING H. — *J. Chem. Phys.*, 1964, 68, 221.
11. WALRAFEN G. — *J. Chem. Phys.*, 1969, 50, 567.
12. SPARNAAY M. — *J. Coll. Interface Sci.*, 1966, 22, 24.
13. GHEORGHIU TR., GROSSU T., SĂHLEANU V. — Introducere în biofizică, Ed. științifică, București, 1967.
14. MECKE R. — *Z. Elektrochem.*, 1948, 52, 269.
15. DESEMNE H. A., WENGER A. — Superdense Water Ice, *Science*, 1970, *167*, 914, 44.
16. WILLIS E., RENNIE G., SMART C., PATHICA A. B. — *Nature*, 1969, 221, 1 233.
17. BELLAMY L., ORBORN A., LIPPINCOTT R. E. — *Chem. Ind.*, 1969, 686.

18. LIPPINCOTT R. E., STROMBERG H. W., GRANT G. L. — *Science*, 1969, 164, 1 482.
19. PAGE F. TH., JAKOBSEN R., LIPPINCOTT R. E. — *Science*, 1970, 167, 51.
20. FRANGOPOL T. P. — *Forum*, 1971, 5, 87.

Articol intrat în redacţie la 4.III.1972

Indicele de clasificare : 543.3

RÉSUMÉ

N. Ţuchel, Şt. Velea — DEPUIS LES ASPECTS ANORMAUX DE L'„EAU NORMALE" JUSQU'À LA NOUVELLE MODIFICATION DE CELLE-CI L'„EAU POLYMÉRISÉE"

Au cours des dernières années, grâce à l'utilisation des domaines spectroscopiques I.R., Raman et de résonance magnéfique nucléaire, on a mis en évidence la nouvelle modification de l'eau „normale", l'„eau polymérisée", à laquelle correspond la même formule brute $(H_2O)_n$.

Caractérisée par des propriétés physiques spéciales, telles : point de congélation de —40°C, densité élevée 1,4 g/cm^3, indice de réfraction augmenté, petite pression de vapeurs et stabilité à la température de 500°C, l'eau polymérisée semble avoir un aspect de polyélectrolyte, dans lequel les unités structurales de base sont constituées par l'intermédiaire d'une liaison très étoite entre les centres O-H-O, isoélectroniques avec l'ion F-H-F$^-$. En se basant sur les spectres de vibration et par analogie, les distances O . . . . O doivent être d'environ 2,3 Å, tandis que l'énergie de la liaison d'hydrogène est comprise entre 30 et 50 kcal, pour chaque liaison et entre 60 et 100 kcal pour chaque unité; il résulte d'ici les propriétés inaccoutumées de l'eau polymérisée.

On discute les formules proposées et les interprétations effectuées en se basant sur les critères moléculaires de l'eau „anormale", par rapport à la structure de l'eau „normale", tout en expliquant en même temps les anomalies de cette dernière vis-à-vis des composés similaires.

ZUSAMMENFASSUNG

N. Ţuchel, Şt. Velea — VON DEN ABNORMALEN ERSCHEINUNGEN DES „NORMALEN WASSERS" ZU EINER NEUEN VERÄNDERUNG, DEM „POLYMERISIERTEN WASSER"

In den letzten Jahren wurde bei spektroskopischen I.R. Untersuchungen, Raman, sowie der magnetischen Kernresonanz eine neue Veränderung des „normalen Wassers" gefunden, u.zw., das „polymerisierte Wasser" mit der gleichen rohen Formel $(H_2O)_n$

Dieses ist durch besondere physische Eigenschaften gekennzeichnet wie: Erstarrungspunkt von —40°C, grössere Dichte 1,4 g/cm^3, erhöhter Refraktionsindex, geringerer Druck der Dämpfe und Stabilität bei einer Temperatur von 500°C, wobei das polymerisierte Wasser vom polyelektrolytischen Aussehen scheint, dessen strukturelle Grundeinheiten aus den engen Verbindungen zwischen den O-H-O Zentren die isoelektronisch mit den F-H-F Ionen sind, entstehen. Aufgrund der Vibrationsspektren und durch Analogie, müssen die O . . . . O Entfernungen ungefähr 2,3 Å betragen und die Energie der Wasserstoffbindungen zwischen 30 und 50 Kal für jede Bindung und 60 bis 100 Kcal für jede Einheit.

Man bespricht die vorgeschlagenen Formulierungen und die Deutungen aufgrund der molekularen Kriterien des „abnormalen" Wassers, wobei man es mit der Struktur des „normalen" Wassers vergleicht und gleichzeitig die Anomalien des letzteren gegenüber ähnlichen Verbindungen zeigt.

SUMMARY

N. Ţuchel, Şt. Velea — FROM THE ABNORMAL ASPECTS OF "NORMAL WATER" TO ITS MODIFICATION IN "POLYMERIZED WATER"

In the last years with the aid of infra-red spectroscopy, of Raman range and of the magnetic nuclear resonance spectra it was possible to demonstrate a new modification of the "normal" water, the so-called "polymerized water" with the same formula

$(H_2O)_n$. This is characterized by particular properties such as: congelation point at −40°C, high density (1,4 g/ccm), increased refraction index, low vapor pressure and stability at 500° Celsius. Polymerized water appears to possess the behaviour of a polyelectrolyte in which base structural units are formed by a very solid bond between O-H-O iso-electronic centers with the F-H-F- ion. On the basis of vibration spectra, and by analogy the distances O . . . . O should be approximately of 2,3 Å and the energy of the electron bond between 30 and 50 kcal for each bond and between 60 and 100 kcal for each unit. From these characteristics result the particular properties of the polymerized water. The proposed formulations are discussed and the interpretations made on the basis of molecular criteria of "abnormal" water as compared with the structure of the "normal" water. At the same time the abnormalities can be explained, of this last as compared with similar compounds.

РЕЗЮМЕ

Н. Цукел, Ш. Веля — ОТ АНОРМАЛЬНЫХ АСПЕКТОВ ,,НОРМАЛЬНОЙ ВОДЫ'' ДО НОВОГО ЕЕ ИЗМЕНЕНИЯ — ,,ПОЛИМЕРИЗОВАННИЯ ВОДА''

За последние годы с применением спектроскопических измерений в инфракрасных лучах, а также и метода ядерного магнитного резонанса было выявлено новое изменение ,,нормальной воды'' — ,,полимеризованная вода'', которой соответствует та же общая формула $(H_2O)_n$. Характеризующаяся теми же особыми физическими свойствами, какими являются, например, точка замерзания — 40°C, больная плотность 1,4/мл, повышенный показатель преломляемости, сниженное паровое давление паров и стабильность при температуре 500°C, полимеризованная вода, по-видимому, характеризуется аспектами полиэлектролита, в которых основные структурные элементы составлены при помощи весьма тесной связи между изоэлектроническими центрами O-H-O с ионом F-H-F. На основании спектров фибрации и при помощи аналогии расстояния O. . . . . . O должны быть приблизительно равны 2,3 Å, а энергия связи водорода, равная приблизительно 30—50 Ккал. для каждой связи и от 60 до 100 Ккал. для каждой единицы, откуда можно заключить о необычных свойствах полимеризованной воды.

В статье обсуждаются предложенные формулировки и интерпретации на основании молекулярных критериев ,,анормальной'' воды по сравнению со структурой ,,нормальной'' воды и вместе с тем объясняются аномалии ,,нормальной воды'', имея в вид нормальные ее компоненты.

RECENZIE

OPIACEELE ANALGEZICE ŞI ANTITUSIVE ŞI SUCCEDANEELE LOR

Organizaţia Mondială a Sănătăţii

Seria de rapoarte tehnice nr. 495, Geneva, 1972

Raportul exprimă punctul de vedere al unui grup ştiinţific al O.M.S., întrunit la Geneva între 9 şi 15.XI.1971. Discuţiile s-au axat pe compararea opiaceelor naturale şi a succedaneelor lor de sinteză din punct de vedere al eficacităţii analgezice şi antitusive şi al reacţiilor adverse pe care le provoacă, mai cu seamă dependenţa şi de a sugera cercetările utile în acest domeniu.

Ca opiacee sînt considerate substanţele naturale extrase din *Papaver somniferum* şi alcaloizii de semisinteză derivaţi ai primelor. Este ştiut că opiul conţine două grupe de alcaloizi : derivaţi de fenantren (morfina, codeina), care au un rol major în tratamentul

simptomatic al alergiilor, tusei şi diareei; şi benzilizochinoleine (papaverina, narcotina), calmante ale tusei, şi care reduc contracţiile muşchilor netezi (spasmolitice). Din alcaloizii fenantrenici se prepară derivaţi de semisinteză, dintre care unii sînt folosiţi ca antagonişti ai opiaceelor, care neutralizează acţiunea morfinică (agonist), dar şi aceşti antagonişti exercită efecte analgezice şi altele.

Succedaneele de sinteză ale opiaceelor, deşi au o analogie structurală, nu sînt însoţite în mod necesar de proprietăţi morfinice comparabile. Pe de altă parte, unii compuşi de sinteză, cu structură diferită, exercită o acţiune farmacologică analogă celeia a unor opiacee, pe care adesea le substituie.

S-au luat în considerare natura, frecvenţa şi intensitatea efectelor secundare adverse, mai cu seamă dependenţa fizică sau psihică şi toleranţa care rezultă în urma folosirii lor.

În ceea ce priveşte evaluarea clinică pentru estimarea răspunsurilor la durere sau tuse, se presupune alegerea judicioasă a subiecţilor studiaţi, folosirea tehnicii de dublu martor, afecţiunea întîmplătoare de tratament al bolnavilor, includerea fie a unui produs inert şi a unei medicaţii active cunoscute, fie de doze gradate din medicamentul etalon şi reunirea datelor sub o formă care permite evaluarea valabilă a semnificaţiei statistice a diferenţelor observate.

În cazul opiaceelor şi a succedaneelor lor, interpretarea rezultatelor poate fi serios complicată prin apariţia unei toleranţe şi a unei dependenţe fizice, deoarece nici o metodă practică şi sigură nu permite evaluarea cantitativă a efectului lor.

Deşi morfina este unul dintre analgezicii actuali, a cărei gamă de utilizare este cea mai vastă prin faptul că alină algiile de natură şi origini foarte diferite, totuşi ea exercită alte efecte farmacologice care pot fi oportune sau jenante : senzaţie de bine, euforie, dispariţia anxietăţii, modificarea activităţii intestinale; unele dintre ele sînt indezirabile: acţiune depresivă asupra respiraţiei, efect de contracţie asupra muşchilor netezi, mai cu seamă a căilor biliare şi urinare etc. Unele limitări ale utilizării ei sînt din cauza dependenţei psihice şi fizice.

Petidina, reprezentantă a fenilpiperidinelor, este mult folosită şi exercită o acţiune morfinică la om; depresiunea respiratorie şi alte efecte secundare sînt aproximativ aceleaşi ca şi la morfină, dînd dependenţă psihică şi fizică. Atenuarea spasmodicităţii muşchilor netezi, mai cu seamă a căilor biliare şi urinare, este mai mică decît în cazul morfinei.

Sinteza petidinei a creat un nou model chimic pentru obţinerea alfaprodinei, trimeperidinei şi anileridinei.

Metadona, reprezentant al derivaţilor de difenilpropilamină, are efecte morfinice; induce dependenţa şi toleranţa, dar sindromul de abstinenţă apare mai tîrziu, mai puţin intens dar mai prelungit decît în cazul morfinei. Cu structură vecină sînt dextromoramida şi dipipanona.

Levorfanolul este un derivat de morfan şi provoacă dependenţă de tip morfinic. Fenazocina este un exemplu de agonist al grupului benzomorfan şi, de asemenea, produce dependenţă. Aceasta este şi un exemplu de substanţă care posedă în acelaşi timp proprietăţi agoniste şi antagoniste; primele la doze mici şi ultimele la doze mari, dînd reacţii adverse ale antagonistelor de tip nalorfină. La utilizare prelungită antrenează o uşoară dependenţă.

Aproape toate analgezicele puternice cu efect morfinic sînt în aceeaşi măsură antitusive eficace, dar mai puţin folosite în acest scop. Ca substanţă de referinţă este considerată codeina.

Dextrometorfanul, compus al grupului morfan, este lipsit de proprietăţi analgezice. Acestui grup aparţin dimetoxanatul şi pipazetatul.

Opiul şi preparatele sale sînt mult folosite ca antidiareice. Efectele comparabile se obţin cu difenoxilat.

În urma discuţiilor s-a ajuns la următoarele concluzii : că există succedanee de sinteză cu acţiune echivalentă opiaceelor pentru tratamentul algiilor şi, de asemenea, unii utilizaţi ca antitusivi, alţii cu acţiune antidiareică, pe cînd agonist-antagonistele prezintă disocierea cea mai netă între eficacitatea terapeutică şi aptitudinea de a produce o dependenţă fizică : în final s-a arătat că opiaceele pot fi înlocuite în medicina modernă.

În încheiere, grupul de experţi recomandă intensificarea cercetărilor asupra relaţiei între structură şi activitate, în scopul evitării capacităţii compuşilor de a induce dependenţă. Pe de altă parte se recomandă îmbunătăţirea metodelor care să permită determinarea eficacităţii terapeutice a acestora ; cunoaşterea interacţiunii farmacologice între medicament şi organism, ca şi dintre organism şi mediu este esenţială pentru a înţelege natura farmacodependenţei, a cauzelor şi mecanismelor farmacodependenţei.

I. Popa

Valoarea hemisuccinatului sodic de cloramfenicol administrat în colire

P. Ionescu-Stoian, Maria Mihăilescu, P. Stănescu, Sanda Bottesch

Catedra de tehnică farmaceutică I, Facultatea de farmacie, București
și Spitalul de oftalmologie nr. 22, București

Activitatea antibacteriană a esterilor cloramfenicolului se manifestă numai în urma unui proces de hidroliză, determinările *in vitro* demonstrînd inexistența unei acțiuni antimicrobiene a produșilor ca atare (1, 3, 7).

Folosirea hemisuccinatului sodic de cloramfenicol pe cale parenterală se datorează hidrolizei enzimatice care are loc în organismul tratat, în special la nivelul ficatului (2), prin care se eliberează cloramfenicolul, responsabil de acțiunea bacteriostatică a produsului.

Extinzînd sfera terapiei cu esteri ai cloramfenicolului, literatura de specialitate și deseori practica medicală curentă indică folosirea hemisuccinatului sodic de cloramfenicol și în aplicații locale, fiind recomandat în oftalmologie, în otorinolaringologie, în tratamentul endobronșic al afecțiunilor căilor respiratorii, abcese pulmonare, în plăgi și intraperitoneal (5, 6).

Aceste indicații terapeutice presupun capacitatea hidrolitică a lichidului lacrimal, a țesutului pulmonar, a secreției nazale etc. asupra esterului hemisuccinat al cloramfenicolului sodic, după administrarea la niveluri respective.

Întrucît nu s-au găsit în literatură date experimentale care să demonstreze posibilitățile enzimatice ale unor mucoase de a produce această hidroliză, ne-am propus, în această primă notă, să verificăm capacitatea hidrolitică a lichidului lacrimal asupra acestei substanțe medicamentoase, spre a ne explica justețea indicațiilor terapeutice.

Determinările noastre au urmărit :

1. Punerea în evidență a hidrolizei hemisuccinatului de cloramfenicol sodic de către lichidul lacrimal, pe cale cromatografică *(in vitro)*.

2. Determinarea microbiologică a cloramfenicolului rezultat din hidroliza hemisuccinatului de către lichidul lacrimal *(in vitro)*.

3. Urmărirea acțiunii hemisuccinatului sodic de cloramfenicol, administrat în clinică în infecții oftalmice, sub formă de colir.

1. Pentru studiul etapelor din procesul de hidroliză a acestui ester, s-a aplicat metoda cromatografică ascendentă pe hîrtie, în fază inversă, a lui Sferruzza și colab. (4), stabilind mai întîi condițiile de lucru și valorile Rf-ului pentru martor și pentru substanța luată în studiu, fie ca atare, fie în prezența lichidului lacrimal. Conform acestei metode, faza mobilă este soluția tampon Mc Ilvaine cu pH=6 (9), saturată cu alcool octilic secundar, iar faza staționară, hîrtie cromatografică Whatman nr. 1, impregnată cu un amestec de alcool octilic și alcool metilic (1 : 5). Pentru determinare, sub-

stanța de analizat se aduce la linia de start sub formă de soluție apoasă sau metanolică. După ce solventul a migrat pînă la nivelul necesar. cromatograma este uscată la temperatura camerei și examinată în lumina U.V. la λ=360 mμ: diferiții compuși se disting printr-o fluorescență violetă vie, pe un fond slab violet, intensitatea spoturilor fiind proporțională cu concentrația substanței studiate.

DATE EXPERIMENTALE

În cercetările noastre am căutat ca diluțiile folosite pentru proba test să fie cît mai apropiate de condițiile fiziologice în care substanța își exercită acțiunea.

Conform indicațiilor terapeutice, hemisuccinatul sodic de cloramfenicol se folosește în instilații oculare sub formă de soluție apoasă 10%, din care se administrează cîte două picături (aproximativ 0,1 ml) la un interval de 4 ore (6).

Într-un flacon de 1 ml s-au adus 0,2 ml soluție apoasă 10% hemisuccinat de cloramfenicol și 0,2 ml lichid lacrimal și s-a lăsat această probă la termostat la 37°. Pentru a semnala diferitele stadii din procesul de hidroliză, s-au prelevat probe de 0,05 ml din amestecul de mai sus, după 5 minute, 15 minute, 1 oră și 4 ore și s-au adus la start pe hîrtia cromatografică pregătită în prealabil.

Totodată, s-au mai adus la punctul de start cîte 0,05 ml dintr-o soluție metanolică 10% de cloramfenicol, din soluția apoasă 10% de hemisuccinat sodic de cloramfenicol și din amestecul celor două soluții, în vederea comparării rezultatelor obținute în urma hidrolizei.

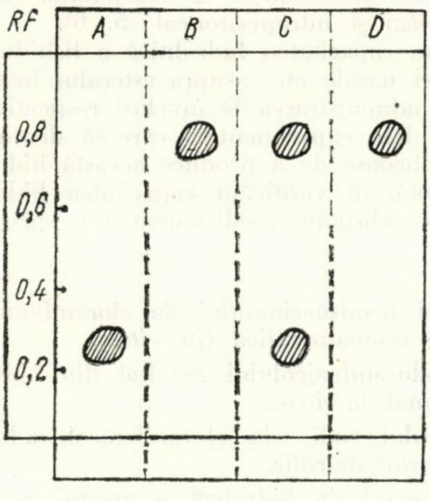


Fig. 1

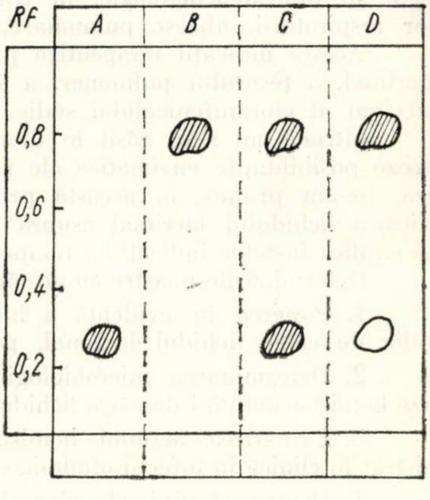


Fig. 2

Fig. 1. — După 5 minute de acțiune.
Fig. 2. — După 15 minute de acțiune.

S-a efectuat apoi determinarea cromatografică după procedeul indicat mai înainte. Migrarea fazei mobile a durat 8 ore iar spoturile au fost puse în evidență prin expunerea la lumină U.V., la λ=254 mμ și λ=360 mμ.

Rezultatele obţinute reprezintă media a 10 determinări şi sînt redate în cromatogramele din fig. 1—4.

Din analiza acestor cromatograme rezultă că începutul procesului de hidroliză se semnalează după 15 minute de contact dintre hemisuccinatul sodic de cloramfenicol şi lichidul lacrimal; după o oră hidroliza este mai accentuată şi are o intensitate netă după 4 ore.

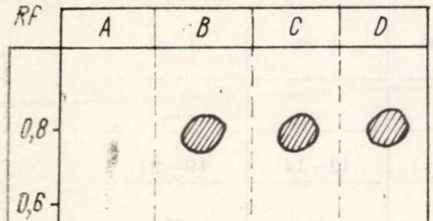


Fig. 3

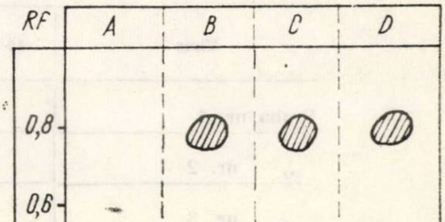


Fig. 4

Fig. 3. — După 1 oră de acţiune.
Fig. 4. — După 4 ore de acţiune.

Cantităţile aduse la linia de start :
A = 0,05 ml soluţie cloramfenicol 10% în alcool metilic;
B = 0,05 ml soluţie hemisuccinat sodic de cloramfenicol 10% în apă distilată;
C = 0,05 ml amestec din soluţiile A şi B în părţi egale;
D = 0,05 ml proba de testat = hemisuccinat sodic de cloramfenicol 10% supus acţiunii hidrolitice a lichidului lacrimal.
(Haşurarea este proporţională cu intensitatea fluorescenţei).

2. Întrucît aceste date prezintă numai un aspect calitativ, pentru stabilirea activităţii antimicrobiene a hemisuccinatului sodic de cloramfenicol în infecţii oculare, s-a efectuat dozarea cloramfenicolului rezultat în urma hidrolizei prin metoda difuzimetrică prevăzută în F.R.VIII.

În experimentările noastre am folosit următoarele probe :

proba nr. 1 : 0,2 ml hemisuccinat sodic de cloramfenicol 10%+0,2 ml apă distilată ;

proba nr. 2 : 0,2 ml hemisuccinat sodic de cloramfenicol 10%+0,2 ml lichid lacrimal ;

proba nr. 3 : 0,2 ml lichid lacrimal + 0,2 ml apă distilată;

proba martor : etalon cloramfenicol (considerînd 1 g hemisuccinat sodic de cloramfenicol = 0,647 g cloramfenicol).

Folosind din aceste probe diluţii corespunzătoare la 50 mcg etalon cloramfenicol, s-au obţinut datele din tabelul I, care reprezintă media a 5 determinări cu rezultate apropiate.

Din analizele datelor obţinute reiese că proba de cloramfenicol hemisuccinat de sodiu, supus timp de 4 ore acţiunii hidrolitice a lichidului lacrimal, prezintă o diferenţă de zonă de inhibiţie de 1 mm faţă de etalonul de

cloramfenicol, ceea ce corespunde la aproximativ 70% hemisuccinat sodic de cloramfenicol hidrolizat.

Din cele constatate pînă acum reiese că pentru a atinge un prag terapeutic eficient sînt necesare cel puţin 4 ore de contact între lichidul lacrimal

Tabelul 1

Zonele de inhibiţie (în mm)

Timp	15 minute	1 oră	4 ore
Proba nr. 1	—	—	—
,, nr. 2	—	12–14	19–21
,, nr. 3	—	—	—
,, martor	20–21	20–22	20–22

şi hemisuccinatul de cloramfenicol; de aceea am căutat să stabilim pe cale cromatografică remanenţa colirului la nivelul globului ocular.

În acest scop s-au administrat 0,2 ml soluţie hemisuccinat sodic de cloramfenicol 10% în sacul conjunctival al subiectelor testate şi s-au prelevat probe de secreţie lacrimală după următoarele intervale de timp de la

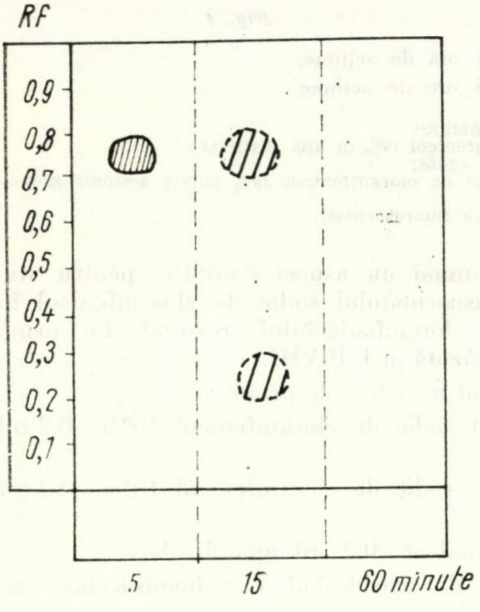


Fig. 5. — Cromatograma secreţiei lacrimale după administrare de colir cu hemisuccinat sodic de cloramfenicol (haşurarea este proporţională cu intensitatea fluorescenţei).

administrare : 5 minute, 15 minute şi 1 oră. Rezultatele, care reprezintă media a 5 determinări, sînt redate în fig. 5.

După cum rezultă din analiza cromatogramei din fig. 5 la 5 minute de la instilarea soluţiei de hemisuccinat sodic de cloramfenicol în ochiul subiectului testat s-a pus în evidenţă prezenţa substanţei administrate. După 15 minute s-a identificat hemisuccinatul sodic de cloramfenicol în cantitate

redusă şi slabe urme de cloramfenicol, iar după o oră nici măcar urme din cele două substanţe.

3. Experimentarea clinică s-a făcut în Spitalul de oftalmologie nr. 22 Bucureşti. Bolnavii asupra cărora s-a experimentat soluţia de cloramfenicol hemisuccinat de sodiu 10% erau din cadrul afecţiunilor chirurgicale, cataractă, glaucom, dezlipire de retină etc., la care examenul frotiului secreţiei conjunctivale arăta prezenţa unei flore microbiene patogene.

La aceşti bolnavi în mod curent li se face spălătura căilor lacrimale şi li se aplică un colir de mertiolat de sodiu sau tiomersal 0,5‰, de 6—7 ori pe zi. În cazul cînd tiomersalul este ineficient, se aplică un alt chimioterapic sau un antibiotic în instilaţii locale.

Experimentarea noastră s-a făcut pe locul de bolnavi cu secreţie conjunctivală patogenă, la care nu s-a aplicat nici un tratament local înaintea examenului bacteriologic şi a căror analiză a decelat prezenţa de germeni piogeni în secreţie.

S-a aplicat soluţia de hemisuccinat sodic de cloramfenicol pe trei loturi de 8—10 bolnavi, în instilaţii, de 8 ori pe zi şi după 24 de ore s-a refăcut examenul bacteriologic al secreţiei conjunctivale. În toate cazurile, în toate trei loturile, nu s-a obţinut sterilizarea secreţiei conjunctivale cu acest medicament.

CONCLUZII

Experimentările efectuate în vederea elucidării acţiunii antibacteriene a hemisuccinatului sodic de cloramfenicol administrat în colire au dus la următoarele concluzii :

— lichidul lacrimal dispune de un sistem enzimatic capabil să producă hidroliza esterului hemisuccinic de cloramfenicol sodic;

— procesul de hidroliză se produce lent, începe după 15 minute de acţiune enzimatică şi atinge pragul terapeutic după cel puţin 4 ore ;

— remanenţa acestui medicament la nivelul globului ocular este însă insuficientă pentru atingerea unui grad de hidroliză terapeutic activă, medicamentul fiind îndepărtat complet de către fluxul lacrimal în timp de o oră de la administrare ;

— prin experimentare clinică a acestui antibiotic nu s-a obţinut sterilizarea secreţiei conjunctivale patogene, fapt care demonstrează, în concordanţă cu rezultatele *in vitro*, ineficienţa hemisuccinatului sodic de cloramfenicol administrat sub formă de colir.

BIBLIOGRAFIE

1. CHECCACCI L. — *Minerva med.*, 1968, *49*, 87, 404—446.
2. SCHMIDT H. F., VOMEL W. — *Klin. Wschr.*, 1965, *43*, 10, 535.
3. SEREMBE M. — *Minerva med.*, 1960, *51*, 13, 517—521.
4. SFERRUZZA G., RANGONE R. — Ed. Prat., *Farmaco*, 1963, *18*, 6, 322—331.
5. *** — United States Dispensatory, vol. II, 1960, 41.
6. *** — Medicamenta. Coop. Farm. Milano, vol. III, 1965, 3 023—3 024.
7. *** — Extra Pharmacopoeia — Martindale, ed. a XXV, 1967, 946—948.
8. *** — Handbook of Chemistry and Physics, ed. a 41-a, Chemical Rubber Publishing, 1959, 1 715.
9. *** — United States Pharmacopeia, vol. XVII, 1965.

Articol intrat în redacţie la 3.IV.1972

Indicele de clasificare : 615.779.93:617.7

REFERATE

DIFERENȚE ÎN METABOLIZAREA MEDICAMENTELOR ÎN FUNCȚIE DE CALEA DE ADMINISTRARE, C. T. Dollery, D. S. Davies, M. E. Conolly, Arch. int. Pharmacodyn., 1971, *192* supl., 214—219

Medicamentele se pot administra pe diferite căi, dar cele mai frecvent folosite sînt calea orală și cea parenterală. Ele se mai pot aplica local pe piele sau se administrează prin inhalații.

Constatîndu-se că la unele medicamente apar efecte diferite după calea de administrare sau că în unele cazuri incidența efectelor secundare este strîns legată de felul în care se aplică substanța respectivă, autorii își propun să studieze aspectele referitoare la mobilizarea propranololului și izoproterenolului în funcție de calea de administrare.

Propranololul — substanță β-adrenolitică — se utilizează în aritmii cardiace și în angină pectorală, administrat oral sau i.v. Căile de metabolizare nu sînt complet stabilite, dar s-a precizat că numai în cazul în care a fost ingerată substanța, în plasmă apare 4-hidroxipropranolul, metabolit care nu s-a putut evidenția după injectarea intravenoasă, cînd în plasmă se afla un compus cu structura parțial cunoscută.

Efectul unei doze de propranolol dată *per os* este mai prelungit, deoarece 4-hidroxipropranololul are și el acțiune farmacodinamică similară medicamentului.

Izoproterenolului, folosit pentru tratamentul astmului bronșic, produce efecte stimulatorii cardiace de intensități diferite după calea de administrare. Astfel, după inhalare apare o creștere moderată a ritmului cardiac, creștere care se poate obține prin injectarea intravenoasă a unei doze de 200 de ori mai mici, dar care este mult depășită de administrarea orală a unei doze de 40 de ori mai mică decît cea inhalată.

De fapt lucrarea autorilor a fost inspirată de numărul mare de accidente mortale apărute la astmatici, care făceau tratament cu izoptoterenol.

Cercetările orientate în direcția studierii etapelor metabolizării substanței au relevat faptul că după administrarea orală are loc în ficat formarea 3-orto-metil-izoproterenolului, proces care este practic absent la administrarea inhalatorie și este redus la injectarea i.v. (fiind vorba de doze mult mai mici).

Compusul 3-o-metil-izoproterenolul are efecte β-blocante adrenergice, ceea ce înseamnă că el impiedică acțiunea izoproterenolului, care este un stimulator al receptorilor β-adrenergici. Și prin urmare, la astmaticii respectivi este anulată acțiunea bronhodilatatoare a medicamentului pe care îl primesc prin metabolitul apărut în organism în urma activității de detoxifiere a ficatului.

Ca atare, în cazul izoproterenolului este de preferat administrarea sub formă de aerosoli, pentru că se evită atingerea unei concentrații sanguine mari, dar și în acest caz nu trebuie să se facă abuzuri, în sensul inhalării de doze mari, pentru că se pot crea situații care să conducă la agravarea astmului.

Elena Cristea

ACȚIUNEA ANTIARITMICĂ A BUNOLOL-ULUI, O NOUĂ SUBSTANȚĂ β-ADRENOLITICĂ, H. R. Kaplan, R. D. Robson, J. Pharmacol. exp. Ther., 1970, *175*, 1, 168—177

Substanțele β-adrenolitice previn aritmiile produse de stimularea receptorilor β-adrenergici din miocard. Ele influențează în mod variabil diferite alte tipuri de aritmii experimentale.

Astfel, propranololul, pronetalolul și alprenololul sînt active în artimia produsă de dozele toxice de ouabaină la cîine, iar sotalolul, practololul și INPEA nu au acțiune.

La multe dintre substanțele β-blocante adrenergice s-a pus în evidență și o acțiune anestezică locală și un efect asupra vitezei de depolarizare a mușchiului cardiac.

Studiul acțiunii antiaritmice a Bunolol-ului s-a făcut pe mai multe modele experimentale de producere a aritmiei — injectarea de 100 mcg/kilocorp epinefrină la cîine narcotizat, ligaturarea unei artere coronare și injectarea de epinefrină 2 mcg/kilocorp, injectarea de ouabaină 40 mcg/kilocorp i.p., repetată pînă la apariția tulburărilor de ritm, stimularea capătului periferic al vagului la cîini narcotizați.

Rezultatele obținute arată că Bunolol-ul previne tahicardia ventriculară produsă de epinefrină, ouabaină și ligaturarea unei coronare, dar are efecte mai scăzute decît propranololul asupra tulburărilor de ritm apărute la 24 de ore după legarea coronarei față de cele apărute la cîteva ore după întreruperea circulației în zona respectivă.

Cercetarea efectului anestezic local pe preparatul sciatic gastrocnemian de broască relevă o slabă acțiune a substanței.

Elena Cristea

Contribuţii la studiul chimic al speciei Rumex Wallichii Meisen

I. Ciulei, Viorica Istudor

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT

Autorii au determinat cantitatea de derivaţi antracenici din organele subterane ale speciei Rumex Wallichii Meisen, care creşte în regiunile subtropicale (R. D. Vietnam), stabilindu-se un conţinut de 2,05 g⁰/₀.

S-a urmărit conţinutul în principii active în timpul conservării produsului vegetal şi în extractul fluid preconizat ca formă farmaceutică cu eficientă acţiune purgativă şi laxativă.

Din extractul fluid, prin cromatografie în strat subţire, s-au identificat ca agliconi ai derivaţilor antracenici crizofanolul şi emodolul.

Cercetările chimice efectuate asupra acestei plante atrag atenţia asupra posibilităţilor de valorificare în scopuri terapeutice a produsului vegetal studiat.

Rumex Wallichii Meisen
Cromotografie pe strat subţire
Farmacodinamie

Cercetările efectuate asupra plantei *Rumex Wallichii Meisen,* poligonacee răspîndită în regiunile subtropicale din R. D. Vietnam (10, 4), ne-au permis să semnalăm prezenţa unui conţinut ridicat de derivaţi antracenici în organele subterane ale acestei specii.

Prin metode gravimetrice s-a stabilit un conţinut total de 3,3 g⁰/₀ derivaţi antracenici.

Experimentările farmacodinamice şi toxicitatea foarte redusă a infuziei şi extractelor obţinute din rădăcinile studiate ne-au îndreptăţit să trecem la prepararea unor forme farmaceutice: pulvere compusă (comprimate) şi extractul fluid, care au dat rezultate bune ca purgative şi laxative (6).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Întrucît în literatura de specialitate consultată nu sînt semnalate cercetări chimice asupra speciei *Rumex Wallichii,* studiile noastre urmăresc dozarea şi identificarea principiilor active din organele subterane ale acestei plante.

Material şi metodă

Produsul vegetal a fost recoltat de la plante din regiunile Hanoi şi Chapa — R. D. Vietnam (6) şi uscat la o temperatură de 40—50°C.

După conservare timp de 1 an se pulverizează şi se păstrează în borcane de sticlă închise.

Pentru determinarea cantitativă a derivaţilor antracenici am folosit metoda Auterhoff (1, 2, 5), utilizînd fotocolorimetrul Lange, iar ca substanţă etalon, reumemodol în concentraţie de 0,5—5 mg%.

Prin această metodă am stabilit un conţinut total de 2,05 g% derivaţi antracenici, din care 11,5 g% necombinaţi.

Conţinutul în principii active sub forme reduse a produsului proaspăt recoltat şi uscat este de cca 40%, pentru ca după un an de conservare să scadă la 14,50%.

Într-un timp mai îndelungat (peste 2 ani), conţinutul în derivat antracenic liber creşte de la 11,5% pînă la 28%. Acest fapt atrage atenţia asupra timpului şi condiţiilor de conservare care pot afecta calitatea produsului.

SEPARAREA ŞI IDENTIFICAREA AGLICONILOR ANTRACENICI PRIN CROMATOGRAFIE ÎN STRAT SUBŢIRE

Pentru separarea emodolilor s-au folosit mai multe metode indicate în literatura de specialitate (3, 7, 8, 9, 11, 12).

Material şi metodă

Am studiat extractul obţinut din organele subterane de *Rumex Wallichii.*

1. *Prepararea cromatoplăcilor*

Amestecul de Silicagel G şi Kiselgur (1/6) 100 g+160 ml apă.

Suspensia realizată se întinde pe plăci de sticlă 14/8 cm în grosime de 0,30 mm. Plăcile se usucă la temperatura camerei timp de 30 minute, apoi 1 oră la 40° şi 1 oră la 120°C (se păstrează în exsicator).

2. *Sisteme de solvenţi :*

1) eter de petrol + formiat de etil + acid formic (90+4+1 v/v) şi apoi

2) eter de petrol + formiat de etil + acid clorhidric 36% (85+15+ +0,5 v/v).

3. *Identificarea spoturilor :*

a) culoarea spoturilor la U.V. ;

b) pulverizarea cu o soluţie metanolică de hidroxid de potasiu 5%.

După pulverizare cromatoplăcile se încălzesc 15 minute la 105°C.

Tabelul I

Emodolii identificaţi din extract

Denumirea agliconului	Rf	Culoarea spoturilor în U.V. (a)	Culoarea spoturilor Reactiv (b)
Crizofanol	0,95	Portocaliu	Roşu-purpuriu
Emodol	0,65	Portocaliu	Roşu

4. *Prepararea extractului pentru cromatografiat*

1 g extract fluid preparat după prevederile farmacopeei se hidrolizează în prezenţa a 10 ml acid sulfuric 10 N, prin încălzire pe baie de apă timp de 5 minute. Agliconii se extrag prin agitare cu eter de trei ori cu cîte 10 ml. Extractul eteric se spală de 4—5 ori cu apă, se filtrează pe sulfat de sodiu anhidru şi se concentrează la 7,5 ml.

Se aduce la start 0,02 ml.

5. *Soluţie etalon :* Soluţie cloroformică 0,1% de reumemodol şi crizofanol.

Se aduce la start 0,01—0,02 ml.

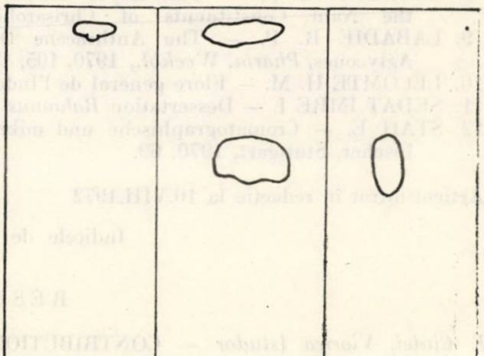


Fig. 1. — Cromatografia în strat subţire a agliconilor din extractul de Rumex Wallichii.
1 = crizofanol (substanţă de referinţă) ; 2 = extract; 3 = reumemodol (substanţă de referinţă).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din extractul de *Rumex Wallichii,* propus ca medicament laxativ şi purgativ, folosind metoda indicată de R. P. Labadie (7, 8) pentru identificarea agliconilor derivaţilor antracenici am stabilit prezenţa crizofanolului şi a emodolului. Caracteristici cromatografice ale acestor substanţe sînt redate în tabelul I şi fig. 1.

Prin folosirea sistemului de solvenţi benzen-acid acetic glacial (60+30), am obţinut o delimitare netă a celor două spoturi, însă prea apropiate de frontul de solvent (crizofanol cu Rf=1, iar emodolul cu Rf. 0,95).

O situaţie asemănătoare am remarcat-o şi prin utilizarea sistemului de solvenţi: benzen-formiat de etil-acid formic (15+5+1).

Cele mai bune rezultate, în cazul condiţiilor noastre de lucru, le-am obţinut prin developarea cromatoplăcilor mai întîi cu sistemul de solvenţi: eter de petrol (p.f. 40—60°C)-formiat de etil-acid formic şi apoi cu : eter de petrol-formiat de etil şi acid clorhidric 36%.

Din cromatoplaca prezentată rezultă că în extractul studiat constituentul principal este emodolul.

BIBLIOGRAFIE

1. ADAM L. HINST MARG., KISGYORGY Z. — Valorificarea plantei *Rumex alpinus* L. Nota I. Repartiţia derivaţilor antracenici în organele plantei şi factorii care influenţează calitatea drogului. *Farmacia (Buc.), 13,* 3, 143—148.
2. AUTERHOFF H. — *Arzneimittel Forsch.,* 1953, 3, 137; *Arch. Pharm.,* 1957, 6, 81.
3. BUCHALTER B. — Isolation and Identification of Emodia from *Rumex hymenosepalus,* fam. *Polygonaceae, J. Pharm. Sci.,* 1969, *58,* 7, 904.
4. CREVOST GH., PETELOT A. — Catalogue de produits de l'Indochine. V. *Produits medicinaux,* 1935, *2,* 17
5. CUCU V., TARPO ELENA — Despre dozarea principiilor active din coaja de *Frangula (Buc.),* 1959, 6, 559—564.

6. HERMAN G., CIULEI I., DÔ TAT-LOI, NGO UNG-LONG — Contribution a l'étude du *Rumex Wallichii Meisen*, Y *Hoc, Vietnam (Hanoi) SO*, 1960, 2, 23.
7. LABADIE P. R. — Preparative Thin-Layer Chromatographie Separation of Naturally Occuriving Hydroxyanthraquinones Hydroxyanthrones and Hydroxydianthrones, *Pharm. Weekbl.*, 1969, 104, 257.
8. LABADIE R. P. — Thin-Layer Chromatographyc Separation and Identification of the Nain Constituents of Chrisarobin, *Pharm. Weekbl.*, 1970, 105, 61.
9. LABADIE R. P. — The Anthracene Derivatives in *Rhamnus frangula* L. I. The Aglycones, *Pharm. Weekbl.*, 1970, 105, 189.
10. LECOMTE H. M. — Flore general de l'Indochine. V, 1910, 17.
11. SEDAT IMRE I. — Dessertation *Rahmnus frangula*, München, 1962.
12. STAH E. — Cromatographische und mikroskopische Analyse von Drogen, Ed. Gustav Fischer, Stuttgart, 1970, 69.

Articol intrat în redacție la 10.VIII.1972

Indicele de clasificare : 615.32 Rumex Wallichii Meisen

RÉSUMÉ

I. Ciulei, Viorica Istudor — CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE CHIMIQUE DE L'ESPÈCE RUMEX WALLICHII MEISEN

Les auteurs ont déterminé la quantité de dérivés anthracéniques provenant des organes souterrains de l'espèce *Rumex Wallichii Meisen*, qui pousse dans les régions subtropicales (R. D. Vietnam), en établissant une teneur de 2,05 g%.

On a étudié la teneur en principes actifs pendant la conservation du produit végétal ainsi que dans l'extrait fluide préconisé comme forme pharmaceutique avec une action efficiente purgative et laxative.

Par chromatographie en couche mince on a identifié — de l'extrait fluide — en tant qu'aglycons des dérivés anthracéniques, le chrysophanol et l'émodol.

Les recherches chimiques effectuées sur cette plante attirent l'attention sur les possibilités de valorisation du produit végétal étudié à des fins thérapeutiques.

SUMMARY

I. Ciulei, Viorica Istudor — CONTRIBUTIONS TO THE CHEMICAL STUDY OF RUMEX WALLICHII MEISEN

The authors have determined the amount of antracenic derivatives from the subterranean organs of *Rumex Wallichii Meisen* that usually grows in subtropical regions, as for instance in the Democratic Republic of Vietnam and have established the contents of the anthracenic derivatives at 2,05 g %. The contents in active substances was followed during the storage of this vegetal product, as well as in the fluid extract that is an active pharmaceutical form very efficient as a laxative and purgative. Crysosulphan and emodol were identified by thinlayer chromatography of the fluid extract as being aglycoles of the anthracenic derivatives. The chemical studies carried out on this plant stress the possibilities for its valorification for therapeutic purposes.

РЕЗЮМЕ

И. Чулей, Виорика Истудор — К ВОПРОСУ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ВИДА RUMEX WALLICHII MEISEN

Авторы определяли количество антраценовых производных в подпочвенных органах вида *Rumex Wallichii Meisen* растущего в подтропических странах, установив, что их содержание равно 2,05 г%.

Динамически исследовалось содержание действующего начала во время хранения растительного препарата, а также и жидкой вытяжки в качестве аптечной формы, обладающей слабительным и послабляющим действием.

При помощи тонкослойного хроматографического метода были идентифицированы в качестве агликонов антраценовых производных хризофанол и эмодол.

Результаты химического исследования этого растения обращают внимание на возможность его использования в терапевтических целях в форме растительного препарата.

Cercetări privind influența exercitată de 2-(p-toluen sulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli asupra activității pirofosfatazice anorganice din ficatul de șobolan

Matilda Rosetti, D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu

Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *În cadrul lucrării a fost cercetată influența exercitată de o serie de 9 produși din clasa 2-(p-toluen sulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor asupra activității pirofosfatazice din ficatul de șobolan.*

Substanțele investigate exercită o acțiune inhibitoare asupra activității pirofosfatazice, intensitatea acestei acțiuni fiind în funcție de concentrația substanței active în sistemul de reacție, precum și de natura radicalului substituit la funcția tiolică a 2-(p-toluen sulfonamido)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor. În consecință, mecanismul complex de acțiune al hipoglicemiantelor implică și acțiuni moleculare directe, printre care și inhibiția activității pirofosfatazice.

Pirofosfatazice *Inhibiție*
2-(p-toluen sulfonamido-5-mercapto-1,3,4-tiadiazoli *Hepar*
Șobolan

Cercetări anterioare au arătat că unii 2-(p-toluen sulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli cu acțiune hipoglicemiantă exercită o influență inhibitoare asupra activității glucozo-6-fosfatazice din ficatul de șobolan.

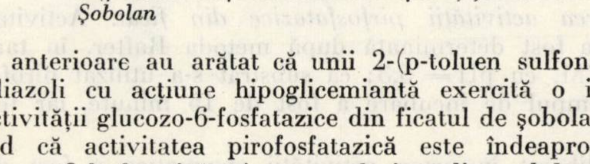
Dat fiind că activitatea pirofosfatazică este îndeaproape corelată cu activitatea glucozo-6-fosfatazică și au același sediu celular de acțiune și anume fracțiunea microzomială, ne-am propus să cercetăm influența exercitată de compușii respectivi și asupra activității pirfosfatazei anorganice din ficatul de șobolan.

Am considerat interesante aceste investigații, întrucît pirofosfataza anorganică controlează o serie de procese metabolice esențiale, care au loc cu eliberare de pirofosfat. Astfel sînt: degradarea și biosinteza acizilor grași, activarea aminoacizilor în cursul procesului de biosinteză proteică, biosinteza nucleotizilor purinici, biosinteza acizilor nucleici etc.

O eventuală acțiune a acestor compuși asupra activității pirofosfatazice ar putea explica, cel puțin în parte, influența exercitată de substanțele hipoglicemiante asupra metabolismului lipidic și a celui proteic.

Formula generală a derivaților 1,3,4-tiadiazolici investigați de noi este redată în formula 1.

Formula 1



Am luat în lucru următorii compuşi, întrucît solubilitatea lor mai mare în mediu slab alcalin, facilita determinarea lor în laborator :

I : 2-(p-toluen sulfonamido)-5-n.propil-mercapto-1,3,4-tiadiazol;
II : 2-(p-toluen sulfonamido)-5-izo-propil-mercapto-1,3,4-tiadiazol;
III : 2-(p-toluen sulfonamido)-5-n.butil-mercapto-1,3,4-tiadiazol;
IV : 2-(p-toluen sulfonamido)-5-izo.butil-mercapto-1,3,4-tiadiazol;
V : 2-(p-toluen sulfonamido)-5-n.amil-mercapto-1,3,4-tiadiazol;
VI : 2-(p-toluen sulfonamido)-5-izo-amil-mercapto-1,3,4-tiadiazol;
VII : 2-(p-toluen sulfonamido)-5-n.octil-mercapto-1,3,4-tiadiazol;
VIII : 2-(p-toluen sulfonamido)-5-benzil-mercapto-1,3,4-tiadiazol ;
IX : 2-(p-toluen sulfonamido)-5-benzoil-mercapto-1,3,4-tiadiazol.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a lucrat pe şobolani albi, Wistar, masculi, adulţi, în greutate de 130—150 g. Animalele au fost sacrificate prin decapitare şi li s-a prelevat ficatul din care s-au preparat homogenate în soluţie apoasă izotonă de clorură de sodiu, conţinînd 0,1 g ţesut la 1 ml homogenat. S-a utilizat un omogenizator de tip Potter-Elvehjem.

Substanţele cercetate au fost dizolvate în soluţie de acetat de sodiu 0,2 M, la cald, preparîndu-se următoarea serie de diluţii succesive : 0,1 g%; 0,05 g%; 0,01 g%; 0,001 g%.

Probe conţinînd 0,1 ml homogenat au fost puse în contact cu 0,1 ml soluţie cercetată, contactul menţinîndu-se timp de 2 ore la 38°. Concomitent s-au preparat şi martori, care nu conţineau substanţă activă. În probe şi în martori s-a efectuat determinarea activităţii enzimatice.

Determinarea activităţii pirfosfatazice din ficat. Activitatea pirofosfatazică hepatică a fost determinată după metoda Rafter, în tampon de acid acetic-acetat 0,2 M, cu pH = 5,3; ca substrat s-a utilizat pirofosfatul de sodiu 0,025 M; timpul de incubare a fost de 15 minute, iar temperatura de 37°C.

Fosfatul eliberat în urma activităţii enzimatice a fost dozat fotocolorimetric prin metoda Fiske-Subarrow. Citirile s-au făcut la un spectrofotometru Spekol, la lungimea de undă de 578 mμ.

REZULTATE

Cercetînd influenţa exercitată de 2-(p-toluen sulfonamido)-5-n.propilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii pirfosfatazice din ficat, s-au obţinut datele prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Acţiunea 2-(p-toluen sulfonamido)-5-n.propil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii pirofosfatazei hepatice

Concentraţia substanţei active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
γP (0,01 g ţesut) 15 minute	36	30	24	20	16
σ (derivaţia standard)	±2,7	±1,8	±1,5	±3,1	±2,2

Aceste date sînt reprezentate în graficul din fig. 1.

Sub acţiunea compusului studiat, activitatea pirofosfatazică scade în 15 minute cu circa 60% faţă de activitatea iniţială.

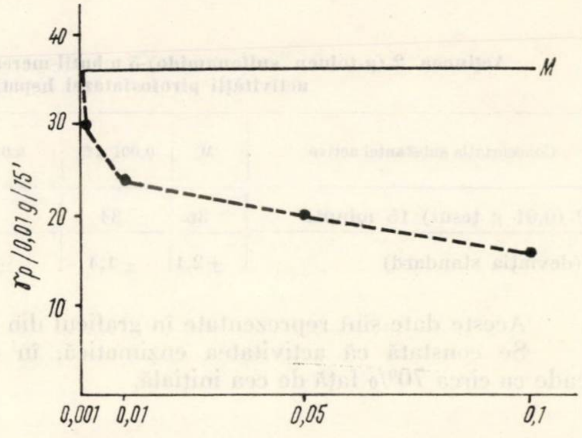


Fig. 1. — Acţiunea 2-(p-toluen-sulfonamido)-5-n.propil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii pirofosfatazei hepatice.

Influenţa exercitată de 2-(p-toluen sulfonamido)-5-izo.propil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra enzimei mai sus menţionate, este redată de valorile prezentate în tabelul II.

Tabelul II

Acţiunea 2-(toluen sulfonamido)-5-izo.propil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii pirofosfatazei hepatice

Concentraţia substanţei active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
γP (0,01 g ţesut) 15 minute	34	34	26	16	14
σ (deviaţia standard)	±3,2	±3,4	±2,1	±2,3	±1,66

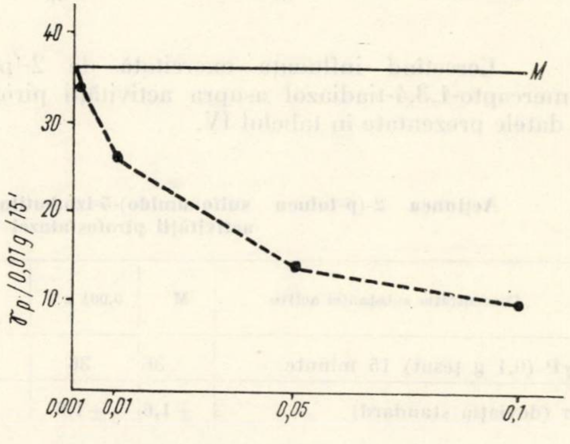


Fig. 2. — Acţiunea 2-(p-toulen sulfonamido)-5-izo-propil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii pirofosfatazei hepatice.

Aceste date sînt reprezentate în graficul din fig. 2.

Activitatea pirofosfatazei hepatice scade sub influenţa produsului cercetat în decurs de 15 minute, cu circa 65% faţă de activitatea iniţială.

Urmărind influenţa exercitată de 2-(p-toluen sulfonamido)-5-n.butil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii pirofosfatazei anorganice din ficat, s-au obţinut datele prezentate în tabelul III.

Tabelul III

Acţiunea 2-(p-toluen sulfonamido)-5.n.butil-mercapto,1,3,4-tiadiazol asupra activităţii pirofosfatazei hepatice

Concenrtaţia substanţei active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
γP (0,01 g ţesut) 15 minute	36	34	26	14	10
σ (deviaţia standard)	±2,1	±1,4	±2,0	±1,6	±1,8

Aceste date sînt reprezentate în graficul din fig. 3.

Se constată că activitatea enzimatică, în condiţiile experienţei noastre, scade cu circa 70% faţă de cea iniţială.

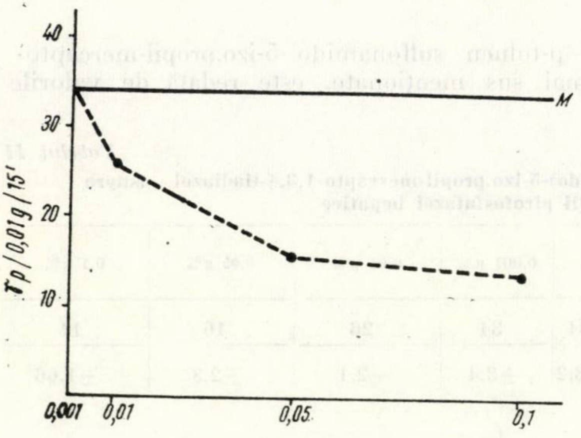


Fig. 3. — Acţiunea 2-(p-toluen-sulfonamido)-5-n.butil-mercapto, 1,3,4-tiadiazol asupra activităţii pirfosfatazei hepatice.

Cercetînd influenţa exercitată de 2-(p-toulen sulfonamido)-5-izo.butil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii pirofosfatazice hepatice, au rezultat datele prezentate în tabelul IV.

Tabelul IV

Acţiunea 2-(p-toluen sulfonamido)-5-izo.butilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii pirofosfatazei hepatice

Concentraţia substanţei active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
γP (0,1 g ţesut) 15 minute	36	36	24	14	10
σ (deviaţia standard)	±1,6	±1,8	±1,4	±1,6	±1,1

Aceste date sînt reprezentate în graficul din fig. 4.

Rezultatele sînt analoage cu cele din cazul precedent, activitatea enzimei scăzînd cu circa 70% faţă de cea iniţială.

Influența exercitată de 2-(p-toluen sulfonamido)-5-n.amil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activității enzimatice investigate este redată de valorile reprezentate în tabelul V.

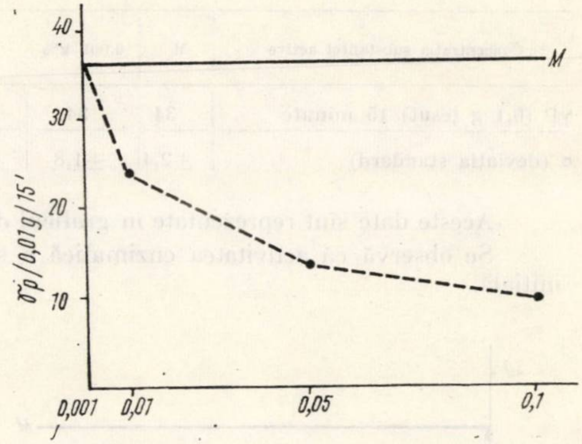


Fig. 4. — Acțiunea 2-(p-toulen-sulfonamido)-5-izo-butil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activității pirofosfatazei hepatice.

Tabelul V

Acțiunea 2-(p-toluen sulfonamido)-5-n.amil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activității pirofosfatazei hepatice

Concentrația substanței active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
γP (0,01 g țesut) 15 minute	34	26	20	14	14
σ (deviația standard)	±2,8	±3 1	±2,8	±1,6	±1,8

Aceste valori sînt reprezentate în graficul din fig. 5.

În acest caz, activitatea enzimatică scade cu circa 60% față de cea inițială.

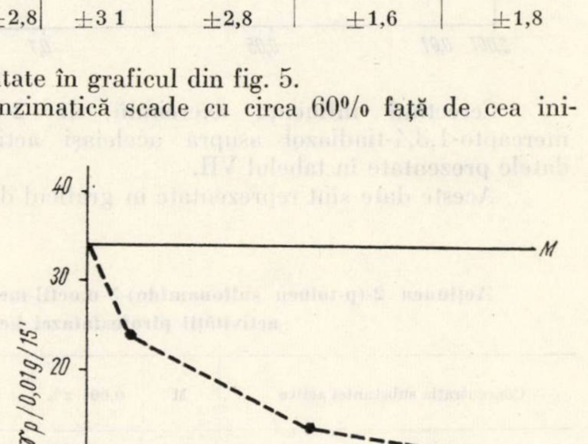


Fig. 5. — Acțiunea (2-(p-toulen-sulfonamido)-5-n.amil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activității pirfosfatazei hepatice.

Urmărind influența exercitată de 2-(p-toluen sulfonamido)-5-izo.amil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activității pirofosfatazice hepatice, s-au obținut datele prezentate în tabelul VI.

Tabelul VI

Acțiunea 2-(p-toluen sulfonamido)-5-izo.amil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activității pirofosfatazei hepatice

Concentrația substanței active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
γP (0,1 g țesut) 15 minute	34	34	24	14	10
σ (deviația standard)	±2,4	±1,8	±1,4	±1,8	±1,2

Aceste date sînt reprezentate în graficul din fig. 6.

Se observă că activitatea enzimatică a scăzut cu circa 70% față de cea inițială.

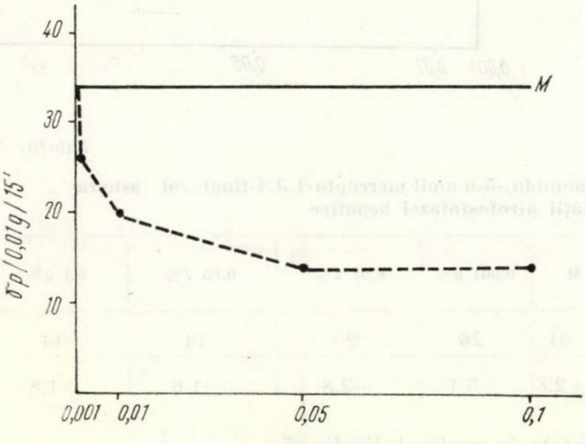


Fig. 6. — Acțiunea 2-(p-toluen-sulfonamido)-5-izo.amil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activității pirofosfatazei hepatice.

Cercetînd influența exercitată de 2-(p-toluen sulfonamido)-5-n.octil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra aceleiași activități enzimatice, s-au obținut datele prezentate în tabelul VII.

Aceste date sînt reprezentate în graficul din fig. 7.

Tabelul VII

Acțiunea 2-(p-toluen sulfonamido)-5-n.octil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activității pirofosfatazei hepatice

Concentrația substanței active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
γP (0,01 g țesut) 15 minute	34	34	24	24	24
σ (deviația standard)	±2,2	±2,3	1,8±	±2,0	±2,1

Sub acțiunea acestui produs, activitatea pirofosfatazică din ficatul de șobolan a scăzut în 15 minute cu circa 30% față de cea inițială.

Urmărindu-se influența exercitată de 2-(p-toluen sulfonamido)-5-benzil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activității pirofosfatazice, s-au obținut datele prezentate în tabelul VIII.

Tabelul VIII

Acțiunea 2-(p-toluen sulfonamido)-5-benzil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activității pirofosfatazei hepatice

Concentrația substanței active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
γP (0,01 g țesut) 15 minute	36	36	30	26	20
σ (deviația standard)	±1,9	±1,6	±1,8	±2,1	±1,8

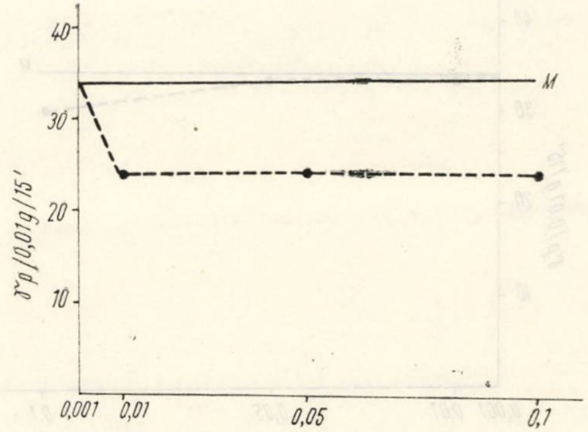


Fig. 7. — Acțiunea 2-(p-toluen-sulfonamido)-5-n.octil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activității pirofosfatazei hepatice.

Aceste date sînt reprezentate grafic în fig. 8.

Se constată că sub acțiunea produsului investigat, activitatea pirofosfatazei anorganice scade cu circa 45% față de cea inițială.

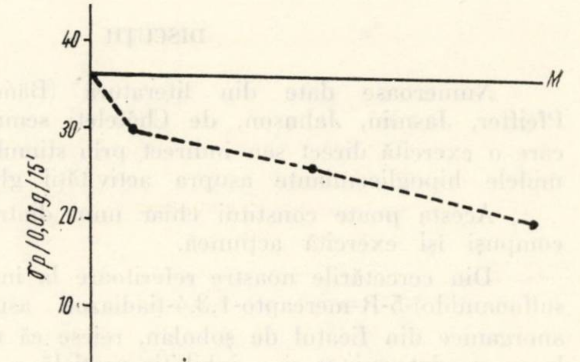


Fig. 8. — Acțiunea 2-(p-toluen-sulfonamido)-5-benzil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activității pirofosfatazei hepatice.

Cercetînd influența exercitată de 2-(p-toluen sulfonamido)-5-benzoil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activității enzimatice menționate, s-au obținut rezultatele prezentate în tabelul IX.

Tabelul IX

Acţiunea 2-(p-toluen sulfonamido)-5-benzoil-mercapto-1,3,4-tiazdiazol asupra activităţii pirofosfatazei hepatice

Concentraţia substanţei active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
γP (0,01 g ţesut) 15 minute	34	34	34	34	30
σ (deviaţia standard)	±1,4	±2,1	±1,6	±2,0	±1,8

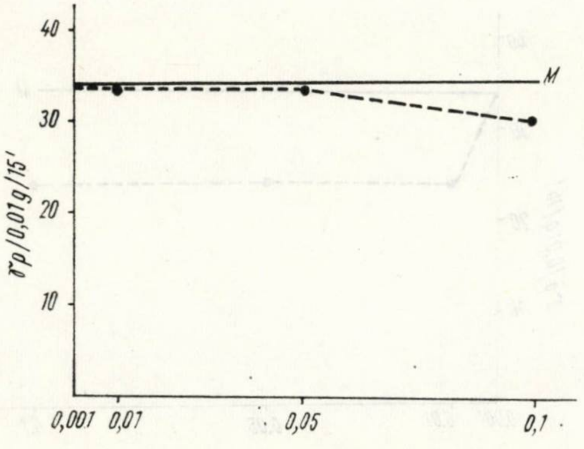


Fig. 9. — Acţiunea 2-(p-toluen-sulfonamido)-5-benzoil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii pirofosfatazei hepatice.

Aceste date sînt reprezentate în graficul din fig. 9.

Se constată că produsul investigat nu exercită în condiţiile experimentului de faţă decît o influenţă nesemnificativă asupra activităţii pirofosfatazice anorganice din ficatul de şobolan.

DISCUŢII

Numeroase date din literatură (Bänder, Campbell, Hirsch, Levine, Pfeiffer, Jasmin, Jahnson, de Châtelet) semnalează influenţa inhibitoare pe care o exercită direct sau indirect prin stimularea secreţiei de insulină, sulfamidele hipoglicemiante asupra activităţii glucozo-6-fosfatazei.

Acesta poate constitui chiar unul dintre mecanismele prin care aceşti compuşi îşi exercită acţiunea.

Din cercetările noastre referitoare la influenţa exercitată de 2-(p-toluen sulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli asupra activităţii pirofosfatazice anorganice din ficatul de şobolan, reiese că majoritatea substanţelor luate în lucru au determinat şi o inhibiţie parţială a activităţii enzimatice investigate. Cea mai intensă inhibiţie, atingînd valori pînă la 70%, comparativ cu activitatea iniţială, s-a observat la compuşii I—VI.

Inhibiţia cea mai slabă, aproape nesemnificativă, a fost observată la produsul cu radical benzoil, care s-a caracterizat şi printr-o solubilitate mult mai redusă decît a celorlalţi produşi studiaţi, în condiţiile de lucru adoptate de noi.

Compuşii conţinînd radicalii n.octil şi benzil au manifestat o acţiune inhibitoare netă, dar mai redusă decît aceea a primilor termeni ai seriei.

La toţi derivaţii investigaţi, acţiunea inhibitoare este proporţională cu concentraţia.

Avînd în vedere corelaţia dintre activitatea inhibitoare manifestată şi structura chimică, se observă că produşii ce conţin la gruparea tioeterică din poziţia 5 a sulfamidelor 1,3,4-tiadiazolice, preparate de noi, radicalii cu greutate moleculară mai mare prezintă în general o activitate mai redusă. O activitate minimă se observă în cazul compusului ce conţine radicalul benzoil.

Dacă se ia în consideraţie faptul că activitatea acestor produşi se exercită probabil după transformarea lor în derivaţii tiolici corespunzători, la nivelul reticulului endoplasmatic şi respectiv fracţiunii microzomiale, se poate admite că dezalchilarea se face la nivel microzomial cu atît mai greu radicalul care trebuie îndepărtat are dimensiuni mai mari.

Cercetări anterioare (Oţeleanu, Rosetti) au arătat că derivaţii 1,3,4-tiadiazolici menţionaţi inhibă şi activitatea glucozo-6-fosfatazică din ficatul de şobolan.

Este remarcabil însă faptul că inhibiţia activităţii pirofosfatazice este mai sistematică şi mai intensă decît inhibiţia activităţii glucozo-6-fosfatazice.

Efectele exercitate de sulfamidele hipoglicemiante în general şi de produşii investigaţi de noi în special, nu privesc deci, în mod specific, enzimele interesate în metabolismul glucidic, ci afectează în general enzimele legate de reticulul endoplasmatic, unde au loc cu precădere şi biotransformările medicamentelor.

Aşadar, s-ar putea admite că în asemenea cazuri intervine un gen de competiţie biologică, între diferitele procese care au acelaşi sediu subcelular: biotransformarea medicamentului, activitatea pirofosfatazică. După cum predomină unul sau altul dintre substratele de transformat, se desfăşoară în mod preferenţial şi procesul corespunzător.

Către ipoteza unei asemenea competiţii biologice pledează faptul că şi alte medicamente cu metabolizare la nivelul aceleiaşi formaţiuni, cum sînt amitalul sodic, imipramina (Rosetti, Feraru), determină inhibiţii *in vitro* şi *in vivo* a activităţii pirofosfatazice.

În consecinţă se poate deci considera că mecanismul de acţiune al hipoglicemiantelor este extrem de complex, constînd şi dintr-o stimulare a secreţiei de insulină, dar incluzînd şi acţiuni moleculare directe şi multiple, care se influenţează şi se determină reciproc.

CONCLUZII

1. S-a cercetat acţiunea exercitată de o serie de 9 produşi din clasa 2-(p-toluen sulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor asupra activităţii pirofosfatazice din ficatul de şobolan.

2. Substanţele investigate exercită o acţiune inhibitoare asupra activităţii pirofosfatazice, intensitatea acestei acţiuni fiind în funcţie de concentraţia substanţei active în sistemul de reacţie, precum şi de natura radicalului substituit la funcţia tiolică a 2-(p-toluen sulfonamido)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor.

3. Din datele obţinute se poate aprecia că inhibiţia activităţii pirofosfatazice poate constitui unul din mecanismele prin care hipoglicemiantele îşi exercită complexa lor acţiune farmacodinamică.

BIBLIOGRAFIE

1. BÄNDER A. — The Relationship Between Chemical Structure and Hypoglycemic Activity. Oral Hypoglycemic Agents. Pharmacology and Therapeutics, editată de G. D. Campbell, Academic Press, Londra, 1969, 23.
2. CAMPBELL D. G. — Hypoglycemic Agents, Academic Press, Londra — New York, 1969, 14.
3. DE CHÂTELET G., RANDAL — Inhibition *in vitro* of Hepatic Protein Synthesis by Various Oral Hypoglycemiants, *Biochem. J. Pharmacol.*, 1968, *18*, 595—602.
4. HIRSCH C. — Mécanisme d'action des substances hypoglycemiants, *Prod. et. Probl. pharm.*, 1963, *18*, 9, 419.
5. JASMIN R., JAHNSON N. — Inhibition of Glucose-6-Phosphatase Activity by Hypoglycemie 2-Benzen-Sulfonamido-5-Alkyl-1,3,4-Tiadiazole, *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.*, 1959, *2*, 113.
6. LEVINE R. — On Some Biochemical Aspects of Diabetes Mellitus, *Amer. J. Med.*, 1961, *31*, 901.
7. PFEIFFER E. — Einleitung — HB 419, ein neues hochwirksames Antidiabeticum, *Arzneimittel.-Forsch.*, 1969, 8a, 1 324.
8. ROSETTI M., TOHĂNEANU T., FERARU I. — Acțiunea amitalului sodic asupra pirofosfatazei hepatice și cerebrale, *Farmacia (Buc.)*, 1967, *10*, 609.

Articol intrat în redacție la 4.VII.1972.

Indicele de clasificare : 615.778.25:616.36—092.9

RÉSUMÉ

Matilda Rosetti, D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu — RECHERCHES CONCERNANT L'INFLUENCE EXERCÉE PAR LES 2-(P-TOLUÈNE SULFON-AMIDO)-5-R-MERCAPTO-1,3,4-THIADIAZOLS SUR L'ACTIVITÉ PYROPHOSPHATASIQUE ANORGANIQUE QUI A LIEU DANS LE FOIE DE RAT

Dans le cadre du travail on a étudié l'influence qu'une série de 9 produits appartentant à la classe des 2-(p-toluène sulfon-amido)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazols exercent sur l'activité pyrophosphatasique qui a lieu dans le foie de rat.

Les substances investiguées exercent une action inhibitrice sur l'activité pyrophosphatasique, l'intensité de cette action étant en fonction de la concentration de substance active dans le système de réaction, ainsi que de la nature du radical qui a été substitué à la fonction thiolique des 2-(p-toluène sulfon-amido)-5-mercapto-1,3,4-thiadiazols. Par conséquent, le mécanisme complexe d'action des hypoglycémiants implique aussi des actions moléculaires directes, dont également l'inhibition de l'activité pyrophosphatasique.

ZUSAMMENFASSUNG

Matilda Rosetti, D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu — FORSCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON 2-(P-TOLUEN SULPHONAMID)-5-R-MERKAPTO-1,3,4-THIADIAZOLEN AUF DIE ANORGANISCHE PYROPHOSPHATASENAKTIVITÄT DER RATTENLEBER

Im Rahmen der Arbeit untersuchte man den Einfluss einer Serie von 9 Produkten den 2-(p-Toluen Sulfonamid)-5-R-Merkapto-1,3,4-Thiadiasol Klasse auf die Pyrophosphatasenaktivität in der Rattenleber.

Die untersuchten Substanzen über einen unterdrückenden Einfluss auf die Pyrophosphatasentätigkeit aus, wobei die Intensität dieser Wirkung von der Konzentration der aktiven Substanz im Reaktionssystem abhängt, sowie von der Art der ersetzten Radikale an der Thiolfunktion von 2-(p-Toluen-Sulfonamid)-5-Merkapto-1,3,4-Thiadiazolen. Folglich treten im Rahmen des vielseitigen Wirkungsmechanismus der hypoglykämiebedingenden Substanzen auch direkte molekulare Wirkungen auf, unter die sich auch die Untedrückung der Pyrophosphatasenaktivität eingliedert.

SUMMARY

Matilda Rosetti, D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu — STUDIES CONCERNING THE INFLUENCE EXERTED BY 2-(P-TOLUENE-SULPHONAMID)-5-R-MERCAPTO-1,3,4,-THIADIAZOLES ON THE ACTIVITY OF THE ANORGANIC PYROPHOSPHATASE FROM THE RAT LIVER

In the present study the authors have investigated the influence exerted by a series of products from the class of 2-(p-toluene-sulphonamid)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazoles on the pyrophosphatase activity from the liver of rats. The substances investigated inhibit the activity of pyrophosphatase and the intensity of the inhibition depends on the concentration of the active substance in the reaction system, as well as on the nature of the substituted radical (R) in the thiolic function of the 2-(p-toluene-sulphonamide)-5-mercapto-1,3,4-thiadiazoles. As a consequence the complex mechanism of action of hypoglycemiant drugs implies also direct molecular actions of which the inhibition of pyrophosphatase activity.

РЕЗЮМЕ

Матильда Розетти, Д. Оцеляну, Мария Агнес Димитриу — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ВЛИЯНИЯ ОКАЗЫВАЕМОГО 2(р-ТОЛУЕН-СУЛЬФОНАМИДО)-5-R-МЕРКАПТО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛАМИ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПИРОФОСФАТАЗЫ ПЕЧЕНИ КРЫСЫ

Авторы исследовали влияние оказываемое 9 производными класса 2-(р-толуен сульфонамидо)-5-R-меркапто-1,3,4-тиадиазолами на деятельность пирофосфатазы в печени крысы. Исследованние вещества оказывают тормозящее влияние на пирофосфатазную деятельность и на ее интенсивность в зависимости от концентрации действующего начала в реактивной системе, а также от природы радикала, замещенного в тиоловой функции 2-(р-толуен сульфонамидо)-5-меркапто-1,3,4-тиадиазолов.

Поэтому комплексный механизм действия препаратов вызывающих гипогликемию включает и непосредственное молекулярное действие, среди которого имеется также и торможение пирофосфатазной деятельности.

REFERATE

STUDIUL PSIHOFARMACOLOGIC EXPERIMENTAL AL UNEI NOI SUBSTANȚE: 2-ETILAMINO-6-CLORO-4-METIL-4-FENEIL-3,1-BENZOXAZINA (HOE 36801), **J. R. Boissier, P. Simon, M. Zaczinska, J. Fichelle**, Thérapie, 1972, *27*, 2, 326—338

Autorii cercetează efectele asupra S.N.C. a compusului Hoe 36801, care prezintă interesante proprietăți psihotrope.

Se utilizează testele clasice cum sînt: testul tijei turnante, testul de tracțiune, teste pentru evidențierea comportamentului șoarecilor în stare liberă, teste pentru cercetarea activității antiagresive (bătaia electrică și agresivitatea produsă de clonidină), teste pentru evidențierea efectului anticonvulsivant, interacțiunea cu pentobarbitalul și barbitalul, cu reserpina, oxotremorina, amfetamina, apomorfina și iohimbina.

Rezultatele obținute arată că substanța testată are acțiune sedativă, diminuă activitatea motorie spontană a animalelor și potențează acțiunea pentabarbitalului și barbitalului.

Hoe 36801 are acțiune antiagresivă și anticonvulsivantă. Dar nu influențează efectele apomorfinei sau pe cele ale amfetaminei și nici nu antagonizează acțiunea reserpinei sau a oxotremorinei. Asupra toxicității iohimbinei compusul nu are nici un efect.

Elena Cristea

EFECTELE DIRECTE ȘI β-BLOCANTE ADRENERGICE ALE 4-(2-HIDROXI-3-IZOPROPIL-AMINO-PROPOXI-INDOLULUI (LB 46) ASUPRA HEMODINAMICII MIOCARDULUI, **R. A. Laddu, P. Somani**, Arch. int. Pharmacodyn., 1972, *196*, 1, 5—15

Din clasa substanțelor β-blocante adrenergice au fost sintetizate și cercetate numeroase structuri, unele dintre ele găsite active au fost introduse în terapeutică așa cum sînt propranololul, alprenololul și oxiprenololul, dar pentru majoritatea dintre acestea se remarcă dezavantajul efectelor deprimante asupra cordului.

Compusul LB 46 s-a arătat a prezenta acțiuni de tip β-adrenolitic și autorii efectuează cercetări pentru a preciza dacă influențează funcțiile miocardului și care este sensul acestor efecte — de stimulare sau de inhibare.

Se lucrează pe cord izolat de cîine, în prezența unui flux coronar constant, urmărindu-se contractilitatea miocardului, consumul de oxigen și rezistența arterelor coronare. Se înregistrează atît efectele directe ale substanței, cît și acțiunea β-blocantă față de izoproterenol (β-adrenergic).

LB 46 — chiar în doză de 5 mg/kilocorp nu produce efecte semnificative asupra hemodinamicii miocardului. Substanța blochează competitiv acțiunea izoproterenolului asupra cordului.

Compusul studiat se arată a fi un activ β-adrenolitic, fără a produce efecte deprimante miocardului, ceea ce pare să fie deosebit de favorabil utilizării lui în clinică.

Elena Cristea

CERCETAREA ACTIVITĂȚII UNUI NOU ANESTEZIC LOCAL, MY 33-7, **E. Ferrero, A. Giudice, V. Guzzon**, *Bogy. Chim Farm.*, 1971, *110*, 6, 330—342

Autorii cercetează compusul 1-(-O-toloxi)-3-(2,2,5,5-tetrametilpirolidin-1-il)-propan-2-01 pentru stabilirea toxicității, toleranței locale, a acțiunii anestezice locale și a efectelor asupra aparatului cardiovascular.

Rezultatele obținute arată că MY 33—7 are o toxicitate redusă atît după administrare acută, cît și cronică. În concentrațiile folosite, substanța este bine tolerată de mușchiul striat, mucoase, nervi periferici, măduva spinării și meningele spinal.

Ca anestezic local, MY 33—7 este de 10 ori mai activ decît lidocaina și procaina în anestezia de infiltrație, este de 2—2,5 ori mai activ în anestezia de conducere și de 35—40 de ori mai activ în anestezia de suprafață. Anestezia epidurală produsă de MY 33—7 ca durată a efectului este ceva mai mare decît a lidocainei.

Asupra aparatului cardiovascular, MY 33—7 are un efect hipotensiv mai intens decît lidocaina, dar asupra activității cardiace este ceva mai puțin activ decît aceasta.

În concluzie, MY 33—7 este un bun anestezic local, prezintă unele avantaje față de lidocaină și procaină, a fost propus introducerii în clinică și i s-a dat denumirea comună internațională de TOLCAINA.

Elena Cristea

FARMACOLOGIA XILITEI, **P. F. Krîșen, I. I. Rafes, A. G. Krasovskaia, G. B. Glenbaceva, V. N. Ardelean**, *Farmakol. i Toksikol.*, 1971, 3, 333

Xilita reprezintă un produs normal și natural al metabolismului glucozei în organism. Se formează în urma reducerii 1-xilulozei în ciclul pentozofosfatat. Xilita pură se prezintă sub forma unor cristale albe, fără miros, ușor solubile în apă și alcool etilic, insolubile în eter și cloroform.

Proprietățile farmacologice ale xilitei au fost studiate pe diferite specii de animale de laborator. S-a constatat că DL_{50} pentru șoareci în cazul injectării intravenoase rapide este de 3,77 g/kilocorp, iar în cazul injectării lente de 9,45 g/kilocorp. De asemenea, s-a precizat că xilita în doză de 0,1 mg—10 mg/ml stimulează activitatea inimii de broască izolată din corpul acesteia. Soluția de xilită 40%, injectată în vasele auriculare la iepure, a exercitat un efect similar cu cel al glucozei. În sfîrșit, în experiențe acute pe animale narcotizate cu hexenal, injectarea intravenoasă a xilitei în doza terapeutică maximă (1 g/kilocorp) nu a modificat activitatea bioelectrică a cortexului cerebral și nici respirația și circulația sanguină la acestea.

B. Ivașcu

Influenţarea comportamentului şobolanului prin medazepam (Nobrium)

P. Gane, V. Stroescu

REZUMAT *A fost studiată influenţarea prin medazepam a unui comportament condiţionat complex, realizat la şobolan. Metoda folosită a permis aprecierea obiectivă şi cantificarea datelor obţinute. Din rezultate reiese că medazepamul este un tranchilizant activ, capabil să amelioreze sau să înrăutăţească performanţele în funcţie de doze şi de tipul de activitate nervoasă superioară. Fenomenele de deprimare sînt relativ slabe (în comparaţie cu cele provocate de clordiazepoxid şi diazepam).*

Medazepam *Tranchizante*
Şobolan

Medazepamul este un nou derivat din seria benzodiazepinei. Ca şi celelalte medicamente cu care este înrudit — clordiazepoxidul, diazepamul — are proprietăţi tranchilizante, care au fost dovedite atît experimental, cît şi clinic. Cercetări făcute la şobolani au arătat că medazepamul modifică activitatea reflex-condiţionată, avînd particularităţi de acţiune care îl deosebesc de clordiazepoxid. Efectul tranchilizant este evident la pisică şi maimuţă, la şobolan şi şoricel. În plus are acţiune deprimantă motorie centrală, antagonizînd convulsiile pentetrazolice şi electroşocul maximal la şoricel şi provocînd relaxarea musculară la şoricel şi pisică (5, 7). În condiţii clinice, medazepamul, s-a arătat eficace în stări de anxietate, tensiune, nelinişte şi în insomnii. Profilul său de acţiune este caracterizat prin efectul antianxios marcat şi sedare minimă. Medicamentul este bine tolerat, provoacă rareori oboseală, performanţele mintale şi motorii nu sînt în general afectate, nu modifică sîngele, urina, funcţiile hepatice, nu au fost semnalate reacţii alergice) (1, 5, 6, 8).

Folosind o metodă care permite aprecierea obiectivă şi cantitativă a modificărilor fine de comportament condiţionat, am arătat, în cercetări anterioare, că clordiazepoxidul modifică diferenţiat activitatea reflex-condiţionată în funcţie de particularităţile activităţii nervoase superioare a animalelor, dozele eficace fiind de 12 mg/kilocorp i.p. Diazepamul s-a dovedit a fi activ în doze de aceeaşi ordine de mărime, caracteristicile efectului central fiind apropiate dar nu similare celor ale clordiazepoxidului (3, 4).

În lucrarea de faţă ne-am propus să studiem în continuare, efectul noului derivat benzodiazepinic — medazepamul — asupra comportamentului condiţionat al şobolanului.

METODA

Aparatura folosită (1) permite condiţionarea a 2 reflexe, unul de apărare de ordinul I, cel de al 2-lea de evitare de ordinul II. Şobolanii sînt obligaţi să alerge pe o bandă rulantă (care se învîrte cu o viteză de 500 m/h) pentru a nu suferi şocuri electrice neplăcute; deoarece acestea sînt semnalate în prealabil de stimuli tactili, animalele învaţă să fugă în momentul atingerii. Ulterior se elaborează şi un reflex de evitare a atingerilor. Numărul stimulilor electrici şi tactili se înscrie automat printr-un dispozitiv de sumare. Prin înregistrarea grafică a acestui număr pe unitatea de timp, în funcţie de doză, se poate aprecia obiectiv activitatea nervoasă superioară.

Am utilizat 30 de şobolani masculi, în greutate medie de 150 g, proveniţi din aceeaşi tulpină. Animalele au fost supuse experimentării la intervale de 2—3 zile, timp de 60 de minute, pînă la elaborarea unui comportament stabil (martor). În etapa următoare şobolanii au fost injectaţi i.p. în momentul 10 al experienţei cu medazepam * 0,5 mg, 1 mg şi 2 mg/kilocorp, înregistrînd comportarea în următoarele 50 de minute. Tranchilizantul a fost administrat aceluiaşi animal la intervale de cel puţin 1 săptămînă. Fiecare doză a fost încercată de cîte 3 ori.

REZULTATE

Şobolanii folosiţi au avut în general un comportament de bună calitate, reflexul condiţionat de apărare fiind elaborat repede. După cîteva experienţe animalele nu mai primeau aproape de loc stimulii electrici dureroşi.

Considerînd numărul stimulilor tactili, care evidenţiază comportamentul complex de evitare, am putut diferenţia 3 grupe de şobolani :

— echilibraţi, care elaborează cu uşurinţă un comportament optim, numărul mediu al stimulilor tactili pe perioada de 20 de minute fiind sub 20 (15 animale) ;

— agresivi, agitaţi, incapabili de a realiza un comportament complex optim, numărul stimulilor tactili pe perioada de 20 de minute fiind mai mare de 100 (9 animale) ;

— intermediari, care elaborează un comportament condiţionat relativ adecvat, numărul stimulilor tactili pe perioada de 20 de minute fiind în medie de 50 (6 animale).

De menţionat că datorită sensibilităţii mari a metodei, există o variaţie relativ mare a reactivităţii fiecărui şobolan în parte, în cadrul aceluiaşi grup.

Reflexul condiţionat de apărare de ordinul I nu a fost practic influenţat de medazepam, numărul stimulilor electrici (care a avut o valoare martor foarte mică) nefiind modificat sub influenţa tranchilizantului.

Reflexul condiţionat de evitare, de ordinul II, a fost influenţat diferit de cele 3 categorii de animale ; şobolanii echilibraţi au răspuns la medazepam în 2 moduri; unii nu au fost practic influenţaţi de tranchilizant (fig. 1, tabelul I, echilibraţi *a*), alţii au prezentat o înrăutăţire a comportamentului condiţionat complex (fig. 2, tabelul I, echilibraţi *b*), numărul de stimuli tactili a crescut, mai ales pentru doza de 2 mg/kilocorp, diferenţa faţă de valoarea martor fiind semnificativă statistic ($p < 0{,}01$).

---

* Medazepamul ne-a fost pus la dispoziţie cu amabilitate de firma „Roche", care îl prepară sub denumirea de Nobrium^{R}.

Tabelul 1

Numărul mediu de stimuli tactili – valoare martor și valori obținute sub influența medazepamului 0,5 mg și 2 mg/kilocorp, în perioadele 10–30 și 30–50 minute de la injectare

Tipul de animale		Perioada 10–30 minute				Perioada 30–50 minute			
		Valoare martor	Medazepan 0,5 mg	Medazepan 1 mg	Medazepam 2 mg	Valoare martor	Medazepam 0,5 mg	Medazepam 1 mg	Medazepam 2 mg
Echilibrate	a	4 (±6,1)	9 (±6,7)	8 (±6,8)	17 (±9,8) $p > 0,05$	7 (±10,6)	7 (±8,6)	7 (±6,5)	25 (±16,1) $p > 0,05$
	b	18 (±17)	40 (±27,3)	40 (±16)	118 (±22,4) $p < 0,01$	14 (±9)	50 (±20,2)	60 (±20)	130 (±48,3) $p < 0,01$
Agresive		138 (±31,2)	100 (±30,6)	12 (±4,7)	18 (±10,6) $p < 0,01$	120 (±28,7)	24 (±9,7)	21 (±10,8)	12 (±8,2) $p < 0,01$
Intermediare		50 (±16,8)	36 (±16,2)	30 (±18,5)	66 (±29) $p > 0,05$	84 (±27,3)	30 (±21,3)	24 (±20,5)	114 (±45,1) $p > 0,05$

Cifrele din paranteze reprezintă derivațiile standard. Pentru doza de 2 mg/kilocorp a fost calculată și semnificația diferențelor față de valoarea martor.
a) Șobolani echilibrați care nu au fost practic influențați de tranchilizante.
b) Șobolani echilibrați care au prezentat o înrăutățire a compormentului condiționat.

Şobolanii agresivi au răspuns la medazepan prin ameliorarea comportamentului condiţionat (fig. 3, tabelul I). Efectul apare la doza de 0,5 mg/kg şi este semnificativ statistic.

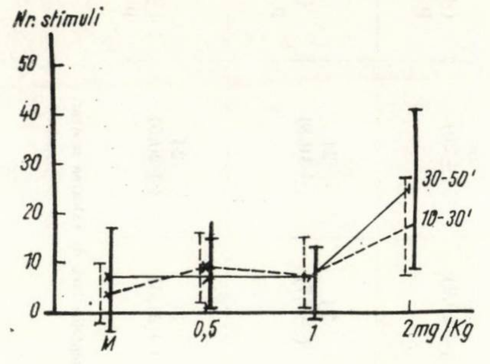


Fig. 1. — Relaţia între doză şi efect la animalele echilibrate care au fost practic influenţate de medazepam. Pe abscisă sînt exprimate valoarea martor (M) şi dozele de medazepam, iar pe ordonată numărul mediu (şi deviaţia standard) de stimuli tactili în perioada 10—30 minute şi 30—50 minute de la injectarea tranchilizantului (linia punctată, respectiv linia plină).

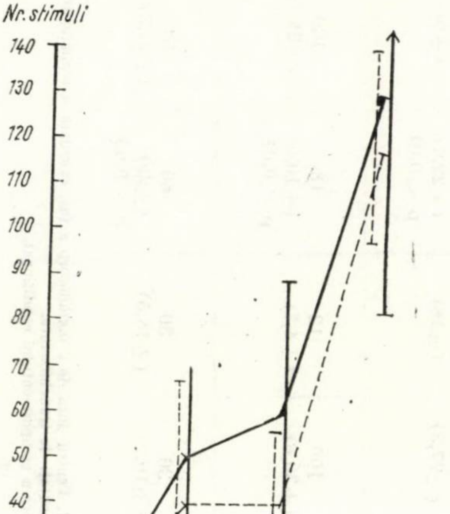


Fig. 2. — Relaţia între doză şi efectul medazepamului la animalele echilibrate care au fost influenţate prin tranchilizant. Pe abscisă şi ordonată sînt exprimate aceleaşi valori ca la fig. 1.

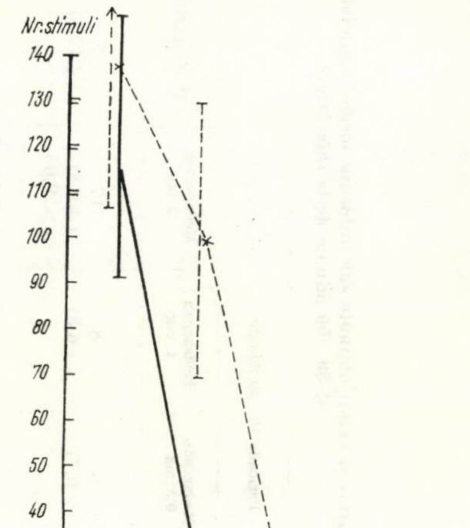


Fig. 3. — Relaţia între doză şi efectul medazepamului la animalele agresive. Pe abscisă şi ordonată sînt exprimate aceleaşi valori ca la fig. 1.

Şobolanii intermediari au fost influenţaţi pozitiv pentru dozele de 0,5 mg şi 1 mg/kilocorp, dar au avut comportamentul înrăutăţit moderat la doza de 2 mg/kilocorp (fig. 4, tabelul I). Diferenţele nu au fost semnificative.

În general efectele sînt ceva mai evidente în perioada cuprinsă între 30 şi 50 de minute de la injectare decît în cea cuprinsă între 10 şi 30 de minute, dar diferenţele nu sînt semnificative.

DISCUŢII

Din datele obţinute în cercetarea noastră, în primul rînd, activitatea intensă a medazepamului, care este eficace în doze în jurul a 1 mg/kilocorp. Potenţa este asemănătoare cu cea a celorlalte 2 tranchilizante benzodiazepinice studiate de noi anterior — clordiazepoxidul şi diazepamul — doza activă fiind de aceeaşi ordine de mărime.

Ca şi în cazul altor medicamente psihotrope, efectul depinde de tipul de reactivitate nervoasă. În cazul şobolanilor echilibraţi, comportamentul nu este influenţat sau este modificat evident numai pentru doza cea mai mare folosită (2 mg/kilocorp). Este probabil că în acest caz procesele de excitaţie şi inhibiţie sînt atît de armonios şi stabil echilibrate, încît dezechilibrul lor este greu de realizat. Modificarea produsă de doza mare de medazepam la unele animale constă în înrăutăţirea performanţelor, probabil consecutiv deprimării centrale şi creşterii corespunzătoare a proceselor de inhibiţie. Şobolanii agresivi şi agitaţi, care au un comportament necorespunzător şi realizează performanţe slabe, sînt influenţaţi pozitiv de către tranchilizant, care este activ în doze mici. În acest caz deprimarea centrală reprezintă un fenomen favorabil, deoarece antagonizarea excitaţiei excesive permite echilibrarea proceselor corticale fundamentale. La animalele intermediare dozele mici provoacă o uşoară îmbunătăţire a performanţelor, iar doza de 2 mg/kilocorp o uşoară înrăutăţire a acestora, în primul caz deprimarea slabă fiind favorabilă, în cel de al 2-lea valoarea ceva mai mare a deprimării depăşind echilibrul.

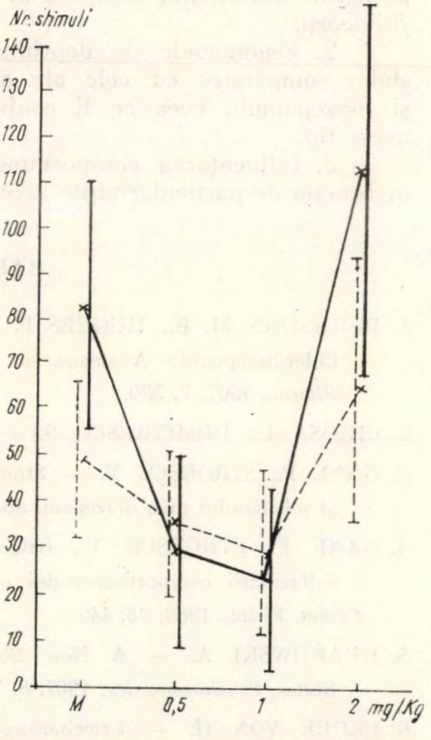


Fig. 4. — **Relaţia între doză şi efectul medazepamului la animalele intermediare. Pe abscisă şi ordonată sînt exprimate aceleaşi valori ca la fig. 1.**

Caracteristic pentru efectul tranchilizant al medazepamului este intensitatea redusă a acţiunii deprimante. Numărul stimulilor electrici, care ilustrează cantitativ reflexul condiţionat de apărare de ordinul I, nu este practic modificat la nici una dintre cele 3 categorii de animale, chiar la doza cea mai mare folosită. Numărul stimulilor tactili, care exprimă reflexul de evitare de ordinul II, este mai uşor modificat, deoarece acest comportament complex, elaborat mai greu, este mai labil, deci mai sensibil la acţiunea medicamentelor. Totuşi, chiar performanţele de acest tip sînt slab influenţate, numărul stimulilor tactili prezentînd creşteri modeste în comparaţie cu cele observate pentru alte tranchilizante, inclusiv clordiazepoxidul şi diazepamul.

CONCLUZII

1. Medazepamul este un tranchilizant activ, care influenţează comportamentul condiţionat complex al şobolanilor — doze mici, în jurul a 1 mg/ /kilocorp.

2. Fenomenele de deprimare centrală, provocate de medazepam, sînt slabe comparativ cu cele ale altor tranchilizante (inclusiv clordiazepoxidul şi diazepamul), ceea ce îi conferă un loc aparte printre medicamentele de acest tip.

3. Influenţarea comportamentului condiţionat prin medazepam variază în funcţie de particularităţile activităţii nervoase superioare la diferite animale.

BIBLIOGRAFIE

1. BERNSTEIN M. E., HUGUES F. W., FORNEY R. B. – The Influence of a New Chlordiazepoxide Analogue on Human Mental and Mater Performance, *J. Clin. Pharm.*, 1967, *7*, 330.
2. CHIOSA L., DUMITRESCU S. – *Bul. şti. Sec. Sti. med. (Buc.),* 1953, 2, 261.
3. GANE P., STROESCU V. – Studiu asupra influenţării comportamentului condiţionat al şobolanului prin diazepam, *Stud. Cercet. Fiziol.*, 1970, *15*, 333.
4. GANE P., STROESCU V., GRANICI AL., GHEORGHIU P. – Cercetări asupra influenţării comportamentului condiţionat al şobolanului prin clordiazepoxid, *Stud. Cercet. Fiziol.*, 1968, *13*, 445.
5. KRAKOWSKI A. – A New Benzodiapzepine for Treatment of Anxiety Tension States, *Psychosomatics,* 1967, *8*, 73.
6. LEUBE VON H. – Erweiterung therapeutische Moglichkeiten durch einem neuen Tranquilizer, *Arzneimittel. Forsch.*, 1968, *18*, 29.
7. RANDALL L. O., SCHLEK W., SCHECKEL C., BANZIGER R., MOE R. A. – Zu Pharmakologie des neuen Psychopharmakons 7-chlor-2,3-dihydro-11metyl-5-phenyl-1 h-1,4-benzodiazepin (Ro 5-4556), *Arzneimittel. Forsch.*, 1968, *18*, 1.
8. SPIEGELBERG A., PETRILOWITSCH N., BETZ B. – Medazepam — ein neuer Tranquilizer: Einfache Prüfung, intraindividualle Vergleich und Kombinationstherapie, *Arzneimittel. Forsch.*, 1968, *18*, 21.

Articol intrat în redacţie la 26.VII.1971.

Indicele de clasificare : 615.789—092.259

RÉSUMÉ

P. Gane, V. Stroesco – L'INFLUENCE QUE LE MEDAZEPAM (NOBRIUM) EXERCE SUR LE COMPORTEMENT DU RAT

On a étudié le mode dont le medazepam influence un comportement conditionné complexe, réalisé chez le rat. La méthode utilisée a permis l'appréciation objective ainsi que la quantification des données obtenues. Il ressort des résultats que le medazepam est un tranquillisant actif, capable d'améliorer ou d'empirer les performances en fonction des doses et du type d'activité nerveuse supérieure. Les phénomènes de dépression y sont relativement faibles (par rapport à ceux provoqués par le chlordiazépoxyde et le diazepam).

ZUSAMMENFASSUNG

P. Gane, V. Stroescu – DIE BEEINFLUSSUNG DES VERHALTENS DER RATTEN DURCH MEDAZEPAM (NOBRIUM)

Man untersuchte den Einfluss vom Medazepam auf ein komplexes bedingtes Verhalten, das bei Ratten erzielt wurde. Die angewendete Methode erlaubte eine objektive und mengenmässige Bestimmung der erhaltenen Ergebnisse. Die Ergebnisse zeigen, dass das Medazepam ein aktiver Tranquillisator ist, der je nach der Dosis oder dem Typ der höheren Nerventätigkeit die Fähigkeiten verbessern oder verschlechtern kann. Die unterdrückenden Erscheinungen sind relativ schwach (im Vergleich mit den von Chlordiazepoxid oder Diazepam erzielten).

SUMMARY

P. Gane, V. Stroescu – INFLUENCING THE BEHAVIOUR OF RATS WITH MEDAZEPAM (NOBRIUM)

The authors investigated the possibility to influence with aid of medazepam the complex conditioned behaviour of the rats. The method employed allowed for an objective and quantified evaluation of the data obtained. From the authors' results it appears that medazepam is an active tranquillizer, capable to improve or to worsen the performances of the animals depending on the dose and the type of superior nervous activity. Depression phenomena are relatively rare (as compared with those induced by chlordiazepoxyde and by diazepam).

РЕЗЮМЕ

П. Гане, В. Строеску — ВЛИЯНИЕ ОКАЗЫВАЕМОЕ ПРЕПАРАТОМ ,,МЕДАЗЕПАМ'' (,,НОБРИУМ'') НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫСЫ

Исследовалось влияние оказываемое ,,Медазепам''-ом на комплексное условное поведение выработанное у крысы. Примененный метод позволил объективно и количественно определить полученные данные, из которых следует, что ,,Медазепам'' является активным транкилизантным препаратом, который может улучшить или ухудшить результаты, в зависимости от дозы и от типа высшей нервной деятельности. Явления угнетения относительно слабо выражены по сравнению с явлениями, вызываемыми хлородиазепоксидом и диазепамом.

REFERATE

FLUORUL ŞI SĂNĂTATEA, *Chron. Org. Mond. Santé,* 1972, *26,* 5, 257–267

În urma rezoluţiei celei de a 22-a Reuniuni mondiale a sănătăţii (Boston, 1969), s-a recomandat instituirea fluorizării apei pînă la nivelul optim necesar pentru protecţia sănătăţii dentare, avînd în vedere acţiunea sa carioprofilactică.

Este de o importanţă capitală cunoaşterea rolului fluorului în fiziologia şi patologia umană. Recent, O.M.S. a publicat o monografie cu titlul de mai sus, sub semnătura a 29 experţi *(Fluor et santé,* 1972, 384 p., O.M.S., Seria de monografii nr. 59).

În privinţa abundenţei în scoarţa terestră, fluorul ocupă al 17-lea loc printre principalele elemente, fiind de 4 ori mai abundent decît cuprul, fiind întîlnit mai ales sub formă de fluorină, criolită şi apatită ($Ca_5FP_3O_{12}$). Apa de mare conţine 0,8–1,4 ppm (părţi per milion).

A rezultat dintr-o serie de lucrări că un oarecare aport de fluorură este esenţial pentru formarea smalţului dentar care

să reziste la carii. Experimentările pe animale au arătat că este necesar mineralizării normale a țesuturilor dure și poate avea un rol și în reproducere.

Prezența fluorurilor poate inhiba sau stimula activitatea unor enzime, însă mecanismele nu sînt încă bine cunoscute.

Din punct de vedere fiziologic, proprietatea cea mai interesantă a fluorului este probabil marea sa afinitate pentru fosfatul de calciu. În oase le mărește forma cristalelor de apatită și le micșorează solubilitatea, exercitînd un rol de stabilizator al scheletului. Fluoruri au fost administrate echipajelor zborurilor cosmice pentru a compensa decalcifierea osoasă a scheletului din cauza stării de imponderabilitate și a lipsei de activitate fizică. La doze mari au loc lezări ale scheletului.

În doze optime, fluorul are o acțiune favorabilă asupra dentiției; reduce frecvența cariilor dentare în proporții de 60%, dar la doze mari provoacă apariția de pete pe smalț.

Principalele surse de fluoruri pentru om sînt apele potabile, alimentele și unele medicamente, ca și din poluanți industriali. Un tabel cuprinde conținutul de fluoruri în ppm în apele naturale din 27 de țări, iar în altul o evaluare a cantității de fluoruri ingerate zilnic de către copii în S.U.A. Pentru climatele temperate se recomandă ca apele potabile să conțină 1,0—1,2 ppm fluor. Urme de fluoruri se găsesc în toate alimentele. Cantități mai mari se găsesc în frunzele uscate de ceai și peștii de mare.

Un studiu efectuat asupra unor adulți tineri, care zilnic au ingerat cîte un comprimat cu 1 mg fluorură de sodiu, a arătat că 10% din doză trece în fecale, 61% în urină, iar diferența ar corespunde fără îndoială unei rețineri de către schelet, țesuturi moi și lichide circulante. La copii, reținerea în organism este mai mare (pînă la 72%).

Prezența fluorurilor în aer, sub formă de suspensii, a devenit o problemă de sănătate publică, deoarece fluorul este aproape complet absorbit prin plămîni. Inhalarea pulberilor poate fi la originea fluorozei.

Absorbția fluorurilor solubile (apă, alimente) are loc prin membrana gastrică și prin intestine, după un proces normal de difuziune. În prezența calciului, magneziului sau aluminiului, solubilitatea fluorurilor este redusă. Conținutul mediu plasmatic este de 0,14—0,19 ppm, chiar cînd apa potabilă conține 0,15—2,5 ppm. Nivelul plasmatic rămîne oarecum constant printr-un mecanism homeostazic. Ionul de fluor se repartizează rapid în toate țesuturile moi (0,5—1 ppm), unde se menține la un nivel constant. Oricît de mică ar fi cantitatea de fluoruri ingerată, aproape jumătate se încorporează în țesuturile calcifiate fie prin substituirea unor ioni sau grupări care sînt normal asociate cu cristalitele de hidroxiapatită, fără ca structura apatitei să fie serios perturbată, fie prin pătrunderea în rețeaua cristalină în cursul creșterii cristalelor.

Fluorurile sînt excretate prin urină, se depozitează în pielea care se descuamează și sînt eliminate prin sudoare și fecale. Urme apar în lapte (0,1—0,2 ppm), salivă, păr și fără îndoială în lacrimi. Pare că transpirația contribuie la echilibrarea concentrației acestui element în organism. Conținutul urinar este în general considerat ca cel mai bun indice al consumului cotidian de fluor. Aproximativ 96% din fluorul organismului se găsește în schelet; concentrația se mărește foarte repede cînd proporția de fluoruri din apa potabilă crește. Ionii de fluor se substituie celor de hidroxil din cristalele de hidroxiapatită, existînd o coexistență a cristalelor mixte de hidroxi- și de fluoroapatită.

În privința dinților, absorbția fluorului în smalț nu mai are loc practic de la vîrsta de 30 de ani. El și-ar exercita acțiunea protectoare contra cariilor dentare prin diminuarea solubilității smalțului în mediu acid, ca și prin inhibarea enzimelor bacteriene responsabile de producerea acidității.

Pentru om, doza letală acută este de 2,5—5 g după solubilitatea compusului și sensibilitatea subiectului; ea se manifestă printr-o durere abdominală difuză, diaree și vomitare, sialoree însoțită de sete, transpirație și spasme dureroase în membre. Tratamentul de urgență: provocarea vărsăturilor și ingerarea de lapte.

Cantități excesive de fluoruri naturale sau o expunere industrială provoacă efecte toxice cronice asupra scheletului, provocînd semne de fluoroză dentară și osoasă. Simptomele precoce ale bolii constau în vagi dureri articulare la nivelul membrelor genunchilor și coloanei vertebrale.

I. Popa

Unguente cu vitamine liposolubile

Nota I. Cercetări comparative asupra stabilității vitaminei A în baze de unguent *

Adriana Popovici

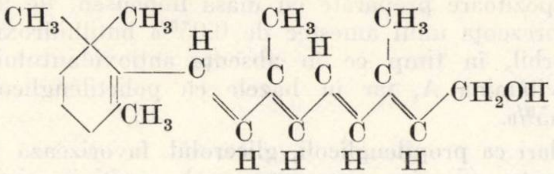
Lucrare efectuată la Disciplina de tehnică farmaceutică, I.M.F. Tîrgu Mureș (conducător științific : conf. L. Adam)

REZUMAT *Stabilitatea vitaminei A, urmărită fotometric și spectrofotometric din preparate dermice cu structura diferită, arată că pierderile din baze hidrofile anionice și neionice sînt între 20 și 30%, în geluri de hidrocarburi între 3 și 17% după 18 luni de conservare în cutii de aminoplast și totale în polietilenglicoli și lipogeluri, datorită existenței peroxizilor. Utilizarea unui concentrat uleios de vitamina A menține un conținut mai ridicat de vitamina A, comparativ cu adaosul preparatelor pentru uz parenteral de vitamină.*

Acetatul de tocoferol influențează stabilitatea vitaminei A, dar nu semnificativ, cu excepția gelurilor cu polietilenglicoli și lipogeluri, în care manifestă un efect prooxidant.

Vitamina A *Spectrofotomerie*
Unguente *Fotometrie*

Prescrierea vitaminei A în asociație cu alte substanțe medicamentoase, sub formă de unguente, este foarte frecventă în tratamentul dermatologic extern, fiind justificată de rezultatele pozitive obținute în epitelizare. În asociere cu diferite baze de unguent trebuie să se țină seama de labilitatea deosebită a vitaminei A, determinată de structura inelului trimetilciclohexenic și de prezența celor 5 duble legături conjugate din catena polienică :



Vitamina A

Alterarea se datorește : oxidării, deshidratării (anhidrovitamina A și acizi grași liberi) sau izomerizării (neovitamina A și izomerii : mono-cis și 2—6 di-cis, cu activitate biologică mai redusă) (8, 10, 24, 40). Stabilitatea vitaminei A depinde de mai mulți factori : natura vitaminei A și a derivați-

* Lucrare comunicată la U.S.S.M., Filiala Tîrgu Mureș, Secția farmacie, în ședința din noiembrie 1970.

lor utilizaţi, de solvenţii sau excipienţii cu care este asociată, de antioxidanţii, de forma farmaceutică şi de condiţiile de preparare şi de conservare (20, 25, 28, 29, 31). S-a constatat că vitamina A de origine naturală este mai stabilă decît cea sintetică (9, 40). Formele esterificate, ca acetatul sau palmitatul de vitamina A, sînt mai stabile comparativ cu forma alcoolică. După Engelund (13), pierderile în preparatele cu vitamina A alcoolică sînt de 34%, iar cu formele esterificate de 13% după 20 de luni de conservare.

Pentru stabilizarea preparatelor semisolide, se recurge la adaosul unor antioxidanţi, a căror eficacitate este diferită în funcţie de natura şi concentraţia lor.

Loven consideră că tocoferolul în concentraţie de 0,04% este numai de 2 ori mai activ decît la o concentraţie de 0,004%, iar efectul antioscidant este potenţat prin adaos de lecitină (18). După Kern şi Antoshkiw, un amestec de 4% lecitină şi 2% tocoferol este optim pentru stabilizarea unei soluţii de vitamina A în ulei de seminţe de bumbac. Tocoferolul în condiţii de concentraţie determinată manifestă o acţiune de prooxidare. Efectul antioxidant, cum constată Fatterpekar şi Ramasarma (15), se obţine cu concentraţii de 0,3% acetat de tocoferol, în soluţii hidrodispersate de palmitat de vitamina A.

Wodsak (22, 39) recomandă pentru protejarea vitaminei A dintr-o emulsie de ulei de peşte asocierea între acid nordihidroguaiaretic 0,01% cu palmitat de ascorbil 0,1%, cînd scăderea după 12 luni este de 25%.

Dal Brolo şi colab. (5) au cercetat stabilitatea vitaminei A în 3 baze de unguent : o bază anhidră, un hidrogel de alginat de sodiu şi o bază emulsionantă U/A cu ceară Lanette N. în prezenţa unui amestec 0,05% BHA + 0,05% palmitat de ascorbil. După 18 luni de conservare la temperatura camerei în tuburi zincate, vitamina A a scăzut în cea mai mare măsură la unguentele anhidre, cu 69% la probele cu antioxidant şi cu 71% la probele fără antioxidant, iar scăderi mai mici s-au înregistrat la unguentele hidrofile (80—91%) şi în bazele emulsificante U/A (90%). Excipientul cel mai convenabil este unguentul tip emulsie, iar adaosul de antioxidant nu aduce un avantaj deosebit. Acelaşi autor (3, 4) studiază conservarea preparatelor de oleovitamină A diluate şi conservate la temperatura camerei, expuse la lumină şi la temperatură înaltă (50°) şi după 13 luni în prezenţa galatului de propil 1‰ şi a acidului norhidroguaiaretic 0,5% constată scăderi mici în vitamina A.

Impurităţi de natură organică din excipienţii utilizaţi, pot influenţa stabilitatea vitaminei A. Astfel, Rigamonti (32) constată un conţinut de 85% vitamină A în supozitoare preparate cu masa Imhausen, de 92,5% în preparate cu butir în prezenţa unui amestec de 0,05% butilhidroxianisol şi 0,05% palmitat de ascorbil, în timp ce în absenţa antioxidantului, scăderea este pînă la 76,2% vitamina A, iar în bazele cu polietilenglicoli, pierderea în vitamină este de 45%.

Solvenţi polari ca propilenglicoli, glicerolul, favorizează stabilitatea, cum constată Chakravarty (7) în preparate orale multivitaminizate. Vehiculele formate din 50% propilenglicol sau 30% propilenglicol cu 20% glicerol şi adăugarea de antioxidanţi ca acid galic 0,4% cu E.D.T.A. Na_2 0,04% au dat rezultate bune. Ciocănelea V. şi colab. (6) găsesc o bună stabilitate a vitaminei A într-un vehicul pe bază de pulpă de citrice şi extract de malţ, stabilizat cu acetat de tocoferol, 0,04% şi hidrochinonă 0,03%.

Sabri şi Mohan (35) subliniază eficacitatea α-tocoferolului 1% în stabilizarea vitaminei A în preparate multivitaminate cu extract de ficat, vitamina B_1 şi C în vehicul format din sirop glicerol — apă 2 : 2 : 1, care se

menţine în concentraţie de 86%, iar în prezenţa E.D.T.A. 95% după 3 luni, la 45° (pH 4).

Patel, Kumita şi Rao (cit. de 20) constată că acţiunea stabilizantă a D.L. α-tocoferolului este strîns legată de valoarea pH-ului, fiind optimă la pH 8, în timp ce Kern şi Antoshkiw (23) arată că acest antioxidant manifestă o acţiune favorabilă la un pH 3—4, iar la pH 7—9, vitamina A este instabilă. Aceste rezultate au fost confirmate şi de Fatterpekar şi Ramasarma (15), care au obţinut preparate cu vitamina A stabile în prezenţa α-tocoferolului la pH 4,7.

Dattatreya şi Bhattacharya (cit. de 15) atrag atenţia asupra efectului nociv al cuprului şi fierului în soluţii uleioase de vitamina A.

Includerea în unguente a vitaminei A, susceptibilă la oxidare, ridică dificultatea asigurării integrităţii sale fizico-chimice în decursul perioadei de valabilitate sau tratament.

Scopul cercetării a fost alegerea unor baze de unguent care să asigure integritatea fizico-chimică a vitaminei A. Selecţia s-a făcut pe baza unui studiu comparativ, în care s-a ţinut seama de următorii factori :

— natura bazei de unguent, a antioxidantului şi ambalajului ;
— natura oleovitaminei A ;
— durata de conservare.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Material şi metode

Cercetările s-au efectuat cu 9 baze de unguent (tabelul I) corespunzătoare următoarelor 4 tipuri de baze : 5 baze emulsificante U/A (unguentele nr. 1, 2, 4, 6 şi 8), o bază cu polietilenglicoli (nr. 3), 2 baze emulsificante A/U (nr. 5 şi 9) şi un hidrogel (nr. 7). Vitamina A, încorporată în aceste baze, a provenit din două surse :

a) concentrat uleios de acetat de vitamina A (Franţa), cu un conţinut de 1 000 875 u/g ;

b) acetat de vitamina A în soluţie uleioasă pentru uz parenteral, conţinînd 300 000 u./1 ml.

Concentraţia de vitamină A a fost de aproximativ 10 000 u./g unguent.

Pe baza rezultatelor din literatură care confirmă acţiunea antioxidantă utilă a tocoferolilor în protejarea vitaminelor liposolubile, s-a adăugat ca antioxidant acetat de tocoferol, sub forma soluţiei uleioase pentru uz parenteral 3%, în proporţie de 0,03% g unguent. Ambalarea şi stocarea s-a făcut în două moduri :

a) Pentru unguentele preparate cu vitamina A soluţie uleioasă pentru uz parenteral, ambalarea s-a făcut în cutii de aminoplast neparafinate (30 g), timp de 12 luni şi deschise repetat, cu ocazia dozărilor efectuate la temperatura camerei (24°), bazele nr. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 şi 9.

b) Pentru unguentele preparate cu concentrat de vitamina A uleioasă, ambalarea s-a făcut în cutii de aminoplast parafinate (20 g), deschise cu ocazia dozării (12 şi 18 luni), la temperatura camerei (24°) (bazele nr. 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 şi 9).

Urmărirea stabilităţii s-a făcut timp de 12 luni la unguentele preparate conform punctului (a) şi 18 luni la unguentele preparate conform punctului (b).

Stabilitatea vitaminei A în bazele de unguent cercetate s-a urmărit fotometric şi spectrofotometric :

a) *Determinarea fotometrică* a vitaminei A din baze de unguent, s-a bazat pe reacția de culoare cu reactivul Car-Price (soluție cloroformică de triclorură de antimoniu 30%) (2, 16, 26, 33). Ținînd seama de natura fizicochimică foarte diferită a bazelor utilizate, am adoptat următoarea tehnică

Tabelul I

Bazele de unguent utilizate pentru cercetarea stabilității vitaminei A

Denumirea ingredientelor	Baze de unguent								
	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7	Nr. 8	Nr. 9
Alcoholum cetylicum	11,70	20	—	17	—	—	—	—	—
Adeps Lanae	—	—	—	—	—	—	—	—	31
Aqua destillata	60	20	9	36	—	60	85	61	—
Alc. cetostearyl. emulsific (F. R. VIII)	—	—	—	—	—	12	—	—	—
Butir cacao	—	15	—	—	—	—	—	—	—
Cera alba	5,18	—	—	—	—	—	—	—	—
Cetaceum	—	—	—	—	—	—	—	—	10
Cholesterolum	—	—	—	—	—	—	—	—	5
Glycerolum	—	—	—	15	—	—	10	13	—
Methylcellulosum	—	—	—	—	—	—	5	—	—
Methylum-p-hidroxibenzoicum	—	—	—	—	—	—	0,10	—	—
Na laurylsulfuricum	1,56	1	—	—	—	—	—	—	—
Ol. helianthi	—	—	—	—	—	—	—	—	27
Paraffinum liquidum	13,76	—	—	—	30	8	—	—	—
Polyaethylenglycolum 400	—	—	40	—	—	—	—	—	—
Polyaethylenglycolum 1 540	—	—	20	—	—	—	—	—	—
Polyaethylenglycolum 4 000	—	—	30	—	—	—	—	—	—
Polyaethylen. sorb. monooleinicum	—	—	—	7	—	—	—	—	—
Propylenglycolum	7,80	—	—	—	—	—	—	—	—
Span 40	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Stearinum	—	—	—	—	—	—	—	24	—
Triethanolaminum	—	—	—	—	—	—	—	1	—
Vaselinum	—	—	—	25	50	20	—	—	—
Vaselinum cholesterinatum 5%	—	44	—	—	20	—	—	—	27

de lucru : aproximativ 0,500 g unguent exact cîntărit într-un vas Erlenmeyer cu dop rodat se extrage cu 8—10 porțiuni cloroform pe baie de apă (30°). Extrasele cloroformice răcite se filtrează peste sulfat de sodiu uscat în balon cotat de 50 ml, din care se iau exact 0,20 ml soluție cloroformică, se adaugă 0,30 ml cloroform, 4,50 ml reactiv Carr-Price, 2 picături anhidridă acetică și se fotometrează colorația albastră obținută în primele 15—20 de secunde față de martor, conținînd doar reactiv, la fotometrul Pulfrich, utilizînd cuva de 1 cm și filtrul spectral de 60 mμ. Concentrația în vitamina A se deduce prin raportarea extincțiilor citite (media a 6 citiri) la curba-etalon preparată cu acetat de vitamina A pură cristalizată, conținînd 2 800 000 u. vitamină A/g (Flucka), în aceleași condiții de lucru. Conținutul în vitamina A din unguente cu și fără acetat de α-tocoferol, este redat în tabelul II și fig. 1 și 2.

b) *Metoda spectrofotometrică* în ultraviolete s-a aplicat unguentelor cu vitamina A cu o vechime de 12 luni de la preparare și s-a bazat pe existența unui spectru de absorbție caracteristic al vitaminei A la diferiți solvenți (11, 12, 16, 37, 38). Pentru dozarea spectrofotometrică directă a vitaminei A din unguente au fost necesare experimentări prealabile, în vederea precizării următoarelor aspecte :

Tabelul II

Variația conținutului în vitamina A acetat al bazelor de unguent cu și fără acetat de α-tocoferol 0,03%

Baze de unguent conf. tabelul I	Metoda fotometrică După 12 luni (VII.1969)			Metoda spectrofotometrică După 12 luni (VII. 1969)		
	u.i. % g unguent	Existent (%)	Pierdere (%)	u.i. % g unguent	Existent (%)	Pierdere (%)
1 a	492 000	36,44	63,56	416 400	30,84	69,16
1	612 645	46,38	53,62	564 600	42,74	57,26
2 a	952 513	76,27	23,73	579 300	46,39	53,61
2	871 586	63,18	36,82	395 700	28,68	71,32
3 a	41 561	3,00	97,00	89 850	6,48	93,52
3	12 033	0,88	99,12	129 000	9,30	90,70
4 a	827 764	59,82	40,18	1 061 600	76,72	23,28
4	1 077 051	18,88	18,12	624 900	47 50	52,50
5 a	810 044	59,55	40,45	1 047 908	77,00	23,00
5	677 929	52,63	47,37	1 293 400	76,72	23,28
6 a	553 136	52,23	47,77	1 412 300	59,01	40,99
6	535 355	50,00	50,00	540,387	50,47	49,53
8 a	102 712	12,99	87,01	191 600	24,23	75,77
8	74 794	10,18	89,82	147 700	20,10	79,90
9 a	61 301	3,28	96,72	222 700	11,92	88,08
9	69 471	5,46	94,54	258 800	20,37	79,63

Legenda : a = antioxidant.

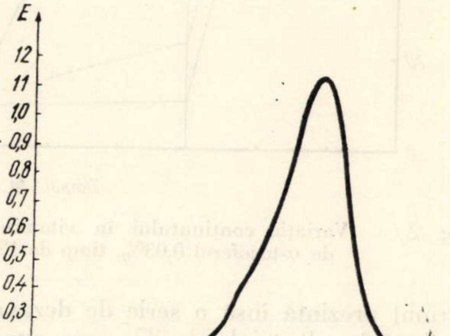


Fig. 1. — Spectrul de absorbție în ultraviolet a acetatului de vitamina A, concentrația 0,001 g%, cuve 1 cm. $E_{1\,cm}^{1\%}$ la 326 nm = 1,140 în alcool cu 10% cloroform.

— alegerea unui solvent convenabil, care să permită atît extragerea cantitativă a vitaminei A din unguente, cît și menținerea unui maxim, la care determinările să fie exacte și reproductibile ;

— stabilirea eventualelor absorbţii pe care le-ar prezenta, la aceeaşi lungime de undă, bazele de unguent lipsite de vitamină.

Experimentările efectuate au demonstrat că este necesară utilizarea cloroformului pentru a asigura extragerea cantitativă a vitaminei A. Cloro-

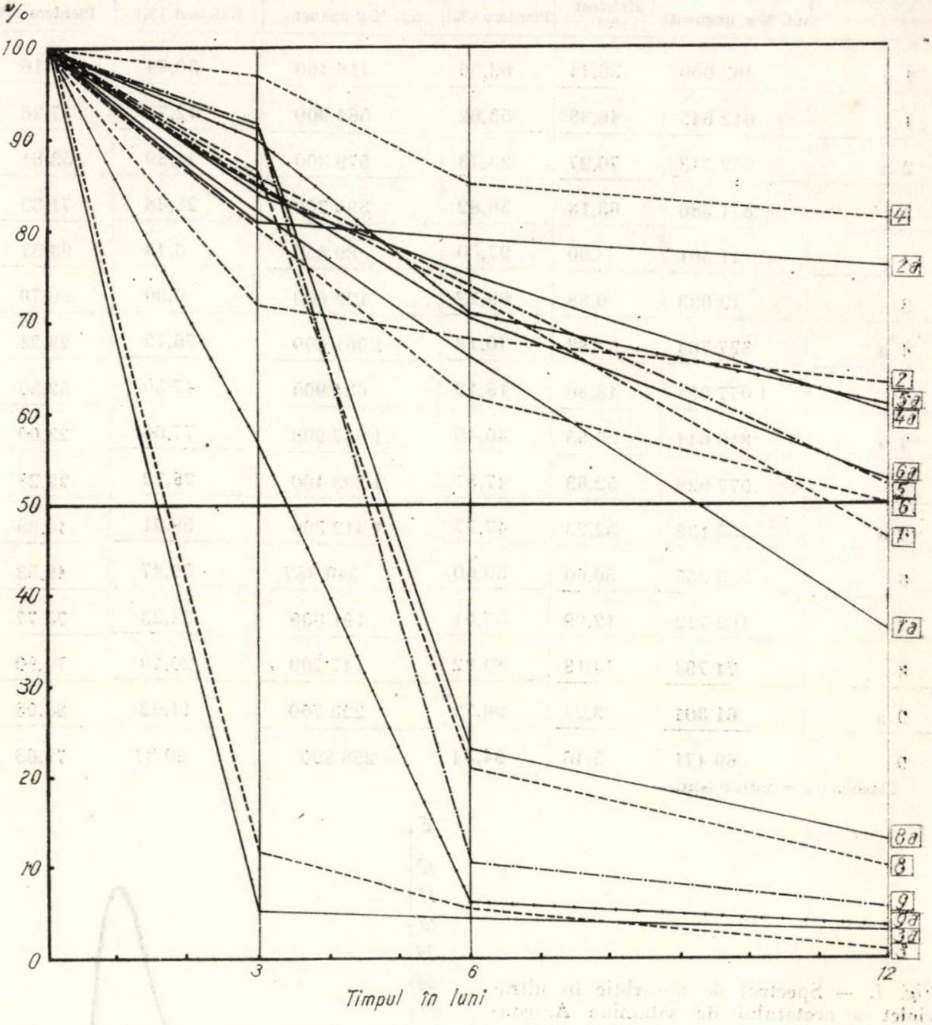


Fig. 2. — Variaţia conţinutului în vitamina A în baze de unguent cu şi fără acetat de α-tocoferol 0,03%, timp de 12 luni, în ambalaje neparafinate.

formul prezintă însă o serie de dezavantaje (volatilitate crescută, transparenţă limitată în ultraviolete) (37) care nu permit obţinerea de rezultate reproductibile. Din aceste motive s-a procedat la extracţia cloroformică şi apoi la diluarea probei cu alcool etilic, încît determinările s-au executat în soluţie conţinînd 10% cloroform. Vitamina A prezintă un maxim de absorbţie la 326 nm (fig. 1) (s-a lucrat cu un spectrofotometru Zeiss Jena Universal tip V.S.U. 2-P de la I.C.S.M.C.F. Bucureşti).

In cazul bazelor de unguent, la care s-a constatat existenţa unei absorbţii la 326 nm, aceasta a fost scăzută din valoarea găsită la determinarea

aceleiaşi probe conţinînd şi vitamina A. Calculul cantităţii de vitamina A exprimată în U.I. s-a făcut după formula:

$$U.I./g = \frac{e.F}{g}$$

e = extincţia probei în ultraviolet ; F = factor de conversie = 2 550 ; g = cantitatea în grame de probă raportată la diluţie.

Pentru calcularea factorului de conversie s-a determinat extincţia specifică a soluţiei de vitamina A acetat cristalizată, conţinînd 2 800 000 u./g (A.G. Fluka Buchs SG puriss)

$$\frac{Nr.U.I./g}{E^{1\%}_{1cm}} = \frac{2\ 907\ 000}{1\ 140} = 2\ 550$$

DISCUTAREA REZULTATELOR

Rezultatele obţinute au fost examinate din punctul de vedere al conservării vitaminei A, în funcţie de baza de unguent, de prezenţa sau absenţa antioxidantului, de timpul şi modul de conservare. Din fig. 2 şi 3 şi tabelul II reiese că comportarea vitaminei A din punctul de vedere al stabilităţii este strîns legată de natura bazei de unguent. Din cele 8 unguente cu vitamina A conservate 12 luni, cele mai stabile s-au dovedit bazele hidrofile (bazele nr. 1, 2, 4 şi 9) care, după 3 luni de conservare în cutii de aminoplast (neparafinate), au prezentat un conţinut de 82,97—97,38%, apoi gelurile de hidrocarburi, cu conţinut de 90,67%. În lipogeluri se constată că după 3 luni, degradarea nu este prea accentuată : 92,21% vitamină A la baza nr. 9 fără antioxidant, dar după 12 luni, datorită prezenţei peroxizilor, degradarea este aproape completă (5,46%). Influenţa nefavorabilă a peroxizilor se constată şi în bazele cu PEG, unde pierderile sînt foarte intense chiar după 3 luni (94,89%), în lunile următoare se menţine o cantitate aproximativ constantă, iar după 12 luni distrugerea este aproape totală (99,12%) (fig. 2).

Adaosul de acetat de α-tocoferol ca antioxidant este util la bazele nr. 2, 3, 6 şi 8, în prezenţa căruia pierderile sînt ceva mai mici. În lipogeluri şi polioxietilengeluri, acest antioxidant are o acţiune prooxidantă. La toate unguentele, scăderile în conţinutul de vitamina A sînt mai accentuate după primele 6 luni de conservare, după care se menţin la valori constante. Gelurile pe bază de săpun de trietanolamină conferă o stabilitate vitaminei A timp de 3 luni, menţinînd o concentraţie de 90,61%, dar după 6 luni degradarea se intensifică şi conţinutul în vitamina A scade la 23,87%.

În literatură (36) se atribuie trietanolaminei (oleat) calităţi de antioxidant, care explică stabilitatea în primele 3 luni de conservare a vitaminei A în aceste geluri.

Influenţa nefavorabilă a peroxizilor existenţi în polioxietilengeluri sau formaţi în timpul conservării este evidenţiată de mai mulţi autori (1, 32, 30, 36), ceea ce impune selectarea unor ingrediente corespunzătoare normelor de calitate pretinse de F.R. VIII şi N.I.

Din fig. 3, care reflectă posibilitatea de conservare a vitaminei A în 8 baze de unguent, în ambalaj parafinat, cantitatea existentă de vitamină A

Aducem mulţumirile noastre tov. Dr. Elena Aiteanu, cercetător principal de la I.C.S.M.C.F. Bucureşti, pentru ajutorul acordat în efectuarea determinărilor spectrofotometrice.

este următoarea : în baze hidrofile (bazele nr. 4 și 2), cantitatea existentă după 1 an este cuprinsă între 63,08 și 86,75% și este păstrată după 18 luni la baza nr. 4 (80,14%). Scăderi mai mari se observă la baza nr. 9 (pînă la 15%), datorită prezenței peroxizilor din lipogeluri. În hidrocarburi-geluri (baza

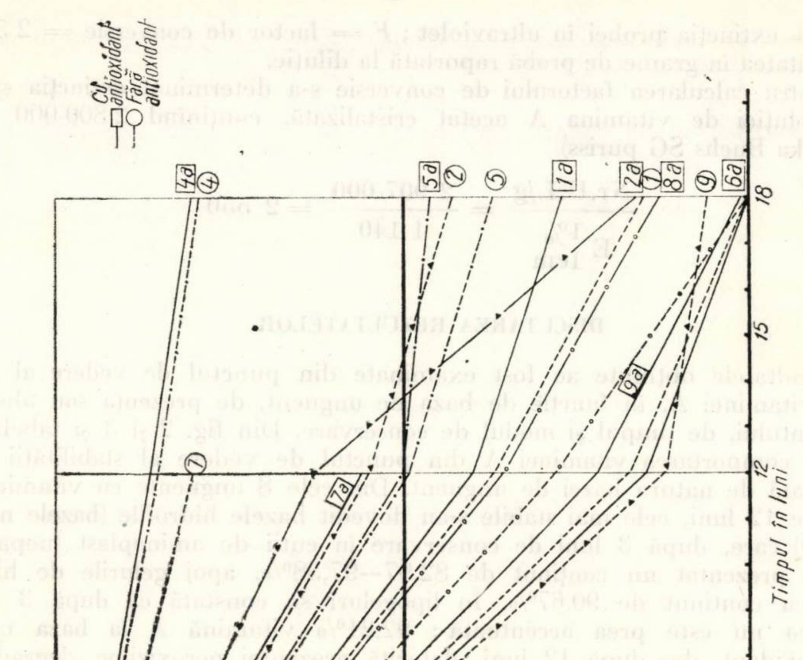


Fig. 3. — Variația conținutului în vitamină A în baze de unguent cu și în absența acetatului de α-tocoferol 0,03%, timp de 18 luni, în ambalaj parafinat.

nr. 5) după 1 an, scăderea este de 50,52%, iar după 18 luni de 46,11%. În unele baze hidrofile (nr. 1 și 6) cu conținut ridicat de apă se înregistrează scăderea totală a principiului activ după 18 luni de conservare. Același lucru se observă și în lipogeluri. Antioxidantul este util în toate bazele adăugate, protejînd vitamina A, dar nu semnificativ.

Din aceste observații reiese că utilizarea unui ambalaj bine închis (parafinat), cît și adaosul vitaminei A sub formă de concentrat uleios, comparativ cu vitamina A provenită din preparatele pentru uz parenteral, asi-

gură după 18 luni o conservare mai bună decît după 12 luni, a unguentelor stocate în ambalaj neparafinat deschise repetat.

În probele conservate timp de 18 luni nu se constată un efect prooxidant al acetatului de α-tocoferol, în timp ce la probele conservate în ambalaj neparafinat, acest efect este evident la lipogeluri şi polietilenglicoli.

Metoda de dozare fotometrică adaptată de noi pentru determinarea cantitativă a vitaminei A din unguente, cît şi determinarea directă din baze de unguent prin metoda spectrofotometrică în ultraviolete a dat rezultate bune (diferenţa ± 10—15%).

Ca şi alţii autori care au remarcat efectul protector asupra vitaminei A al glicocolilor în soluţie, se constată un efect similar în unguente (bazele nr. 1 şi 4).

CONCLUZII

1. Vitamina A inclusă în baze hidrofile anionice şi neionice hidratate între 20 şi 30% şi în geluri de hidrocarburi manifestă scăderi în proporţie de 3—17% după 18 luni de conservare în cutii de aminoplast. Pierderile în vitamină sînt accentuate în polietilenglicoli şi lipogeluri, datorită prezenţei peroxizilor. Gelul cu stearat de trietanolamină asigură pentru o perioadă scurtă de conservare un conţinut de 90% vitamina A.

2. Folosirea unui concentrat uleios de vitamina A a dat rezultate mai bune comparativ cu adaosul vitaminei A provenite din preparate pentru uz parenteral.

3. Acetatul de α-tocoferol utilizat ca antioxidant influenţează stabilitatea vitaminei A, dar nu în mod semnificativ ; la polietilenglicoli şi lipogeluri manifestă un efect prooxidant.

4. Natura ambalajului şi etanşeitatea sa are o importanţă deosebită. Rezultate bune se obţin prin conservare în ambalaje de masa plastică etanş, păstrate la temperatura camerei.

5. Metoda de dozare fotometrică şi spectrofotometrică aplicată a dat rezultate bune.

BIBLIOGRAFIE

1. ALEMANY P., POZO DEL A. — El oleato de etilo regenerado como excipient de soluciones de vitamina A, *Galenica Acta,* 1963, 1, 1, 1—21.
2. BERAL H., MUREA L., RUSSU C., IACOB A. — Studiul conservării vitaminelor A, B_1, B_2 şi C în produsele Viplex şi Polivitamine, *Farmacia* (Buc.), 1961, 7, 403—410.
3. BROLLO DAL F., POLASEK G., RIGAMONTI S. — Antiossidanti nel campo farmaceutici: la loro azione sulla Vitamina A in solutione oleosa (Nota III), *Farmaco Ed. prat.,* 1958, *XIII,* 2, 615—623.
4. BROLLO DAL F., POLASEK G., RIGAMONTI S. — Antiossidanti in campo farmaceutico: la loro azione su alcuni olii vegetali, *Farmaco,* Ed. prat., 1958, *XI,* 2, 627—634.
5. BROLLO DAL F., POLASEK G., RIGAMONTI S. — Über die Stabilität das Vitamina A in Salben, *Pharm. Acta Helv.,* 1960, *35,* 7, 343—353.
6. CIOCĂNELEA V., RUB-SAIDAC AURELIA, POPOVICI ADRIANA, BUGNARIU O., FILIPAŞ V. — Studii asupra unor noi forme galenice pentru copii, I. Sirop polivitaminat, *Farmacia (Buc.),* 1965, 9, 513—519.
7. CHAKRAVARTY D., SANYAL S. N., BASE, BASU R. K. — Vitamin formulation and Stability (I), *Indian Pharm. Manuf.,* 1965, 9, 8, 359.
8. COLES I., THOMAS W. — The stability of vitamin A alcohol in aqueous and oily media, *Diss, Pharm. et Pharmacol.,* 1968, *XX,* 1, 898—903.
9. DEDODARD M., MATET I., NICOLAUX G., STUCKE R. E. — The measurement of the stability of Vitamin A in high potency concentration, *J. Pharm. Pharmacol.,* 1951, 3, 631—639.

10. DJOURNO M. — Stabilizarea şi conservarea hidrosolilor polivitaminaţi, Prod. probl. pharm., 1967, 4, 153.
11. DEVIANTNIN V. A. — Vitaminele (traducere), Moscova, 1948.
12. DIPLOCK A. T., GREEN J., BUNYAN J. — The determination of vitamin A in animal tissues and its presence in the liver of the vitamin A deficient rat, *Brit. J. Nutr.*, 1963, *17*, 2, 199—204.
13. ENGELUND A. — Determination of N.D.G.A. Antioxidant in Oily Vitamin Preparations, *Pharm. Acta Helv.*, 1960, *35*, 6, 284—291.
14. FORLANO A., HARRIS L. — Effects of Fatty Acids on Vitamin A Ester in Isopropanol Solutions, *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1960, *49*, 7, 457.
15. FATTERPEKAR M. S., RAMASARMA G. B. — Stability of Vitamin A in aqueous dispersion, *Indian J. Pharm.*, 1962, *24*, 7, 159—168.
16. GLICK D. — Method of Biochemical analysis, New York, 1958.
17. GALEKA H. — Wplyw neiktorych estrow Kwasu galusowego na trwalose rostworow oleyowych vitaminy A, *Acta Pol. pharm.*, 1960, 6, 467—470.
18. GSTIRNER F. — Gründstoffe und Verfahren der Arzneibereitung, Ed. Ferdinand Enke, Stuttgart, 1960.
19. GOODMAN L. S., GILMAN A. — Bazele farmacologice ale terapeuticii, Ed. medicală, Bucureşti, 1960.
20. HÜTTENRAUCH R., KLOTZ L., MOLLER W. — Die Stabilität von Vitamin A in wasseriger Lösung, *Pharmazie*, 1964, *9*, 606.
21. HARRY R. G. — The principles and practice of modern cosmetics. *vol. I*, Cosmetics materials, Their origin, Characteristics, Uses an Dermatological Action, Ed. Leonard Hill, Londra, 1963.
22. JAMINET F. — Autooxydation et antioxidants en Pharmacie, *Farmaco Ed. prat.*, 1959, *XIV*, 3—31.
23. KERN C. I., ANTOSHKIW T. — *Industr. Eng. Chem. Anal.*, 1950, *42*, 709.
24. MACEK J. TH. — Stability problems with some vitamins in Pharmaceuticals, *Amer. J. Pharm.*, 1960, 433.
25. MARMORI M. G. — Fenomeni ossidativi della Vitamina A in veicolo acquosa, *Farmaco, Ed. prat.*, *XVI*, 6, 270—283.
26. MUREA LARISSA, BERCOVICI MIA — Folosirea bentonitei indigene în scopuri analitice, Aplicaţie la separarea vitaminei D_2 de vitamina A cu ajutorul cromatografiei de adsorbţie pe coloană, Congresul Naţional de farmacie, 1958, Bucureşti, 203.
27. OSOL A., FARRAR G. — The Dispensatory of the United States of America 25-th Edition, *Ed. J. B. Lippincott*, Philadelphia-Montreal, 1955.
28. PANCRAZIO V. G., VITALI M., MARCHESE E. — Studii sulla Vitamina A, *Farmaco, Ed. prat.*, 1959, 417—424.
29. PANCREAZIO V. G., VITALI M., MARCHESE E. — *Farmaco, Ed. prat.*, 1959, 14, 469.
30. POPOVICI ADRIANA — Contribuţii la studiul unor noi formule de unguente de penetraţie şi de resorbţie cu hormoni şi vitamine, Teza de doctorat, 1969, I.M.F. Cluj.
31. * * * — Remington's: Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Comp., Easton, Pennsylvania, 1865.
32. RIGAMONTI S. — Stabilitta della Vitamina A nelle supposte, *Boll. chim. farm.*, 1965, 104—744—751.
33. STERESCU P., DOBROVICI I., NEGRIŢESCU — Dozarea vitaminelor A, B_1, B_2, C şi PP din Polivitamin drageuri prin metode fizico-chimice, *Revista de chimie*, 1955, 7.
34. SCHARDERET M. — Preventivi de l'autooxydatives dans les preparate galenique par les esters de l'acide ascorbique, *Pharm. Acta Helv.*, 1969, 1, 13.
35. SABRI M. I., MOHAN RAO V. K. — Stabilization of Vitamins in Pharmaceutical preparations (Prat XI), Effect of Liver Extract on the stability of Vitamins, *Indian J. Techn.*, 1966, *4*, 6, 180—181.
36. TADROS B., LEUPIN K. — Contribuţii la cercetarea autooxidării emulgatorilor şi a emulsiilor, *Pharm. Acta Helv.*, 1965, 40, 407.
37. VASILIEV R., PAZARINA V., SISMAN E. — Studiu asupra dozării spectrofotometrice a vitaminei A din soluţii uleioase preparate de industria naţională, *Farmacia* (Buc.), 1965, *XIII*, 1, 35—40.
38. WILICIE J. B. — Correction for Background in Spectrophotometry Using Difference in Absorbance Valeus, Application to Vitamin A, *Analyt. Biochem.*, 1964, *34*, 4, 898—899.
39. WOODSAK — Fette Seifen, *Anstrichmittel*, 1951, 53, 73.

40. ZUBCOV DUMITRA — Stabilitatea formelor farmaceutice cu vitamină A, *Practica farmaceutică*, 1969, *II*, 3, 45—60.

Indicele de clasificare : 615.356 A—014.157

RÉSUMÉ

Adriana Popovici — ONGUENTS À VITAMINES LIPOSOLUBLES. NOTE I. RECHERCHES COMPARATIVES SUR LA STABILITÉ DE LA VITAMINE A DANS LES BASES D'ONGUENT

La stabilité de la vitamine A, étudiée par voie photométrique et spectrophotométrique à partir de préparations dermiques à structure différente, montre que les pertes provenant de bases hydrophiles anioniques et non-ioniques se situent entre 20 et 30%, dans des gels d'hydrocarbures, entre 3 et 17% après 18 mois de conservation dans des boîtes en aminoplast et elles sont totales en polyéthylenglycols et lipogels, à cause de l'existence des péroxydes. L'utilisation d'un concentré huileux de vitamine A maintient une teneur plus élevée de vitamine A, comparativement à l'adjonction des préparations nécessitées par l'emploi parentéral de la vitamine.

L'acétate de tocophérol influence la stabilité de la vitamine A, mais non point de façon significative, à l'exception des gels à polyéthylenglycols et des lipogels, dans lesquels elle manifeste un effet prooxydant.

ZUSAMMENFASSUNG

Adriana Popovici — SALBEN MIT FETTLÖSLICHEN VITAMINEN. I. MITTEILUNG. VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE STABILITÄT DES VITAMINS A IN SALBEN

Die photometrisch und spektrophotometrisch verfolgte Stabilität des Vitamins A in Hautpräparaten verschiedener Struktur zeigt, dass die Verluste bei anionischen und nichtionischen hydrophilen Basis zwischen 20 und 30% betragen und bei Kohlenwasserstoffgelen zwischen 3 und 17% nach 18 Monaten der Aufbewahrung in Schachteln aus Aminoplast. Ein vollständiger Verlust tritt in Polyätylenglycol und Lipogelen infolge des Vorhandenseins von Peroxyden auf. Die Verwendung einer öligen Konzentration von Vitamin A behält einen grösseren Gehalt von Vitamin A bei im Vergleich zur Beigabe bei Präparaten für den parenteralen Gebrauch von Vitamin.

Tokopherolazetat beeinflusst die Stabilität des Vitamins A, doch nicht kennzeichnend, nämlich mit Ausnahme von Gelen mit Polyätylenglykol und Lipogelen, bei denen es schon vorher eine oxydierende Wirkung ausübt.

SUMMARY

Adriana Popovici — ONGUENTS WITH LIPOSOLUBLE VITAMINS. NOTE I. COMPARATIVE STUDIES ON THE STABILITY OF VITAMIN A IN ONGUENT BASES

The author has studied the stability of vitamin A in dermatological preparations with the aid of photometric and spectrophotometric methods. It appears that the losses of vitamin A from anionic and non-ionic hydrophillic bases are between 20 and 30% while in the case of carbohydrate gels they are between 3 and 17% after 18 months of storage in aminoplast boxes. The loss of vitamin A was complete in the case of polyethylenglycol and lipogels, due to the presence of peroxydes. The use of an oily concentrate of vitamin A maintains a higher level of vitamin A, as compared with the solution employed for preparations parenterally. Tocopherol acetate influences the stability of vitamin A but not to a significant extent with the exception of polyethylenglycol gels and of lipogels where it has a pro-oxydative effect.

РЕЗЮМЕ

Адриана Попович — СОДЕРЖАНИЕ ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ МАЗИ. СООБЩЕНИЕ I. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ВОПРОСУ СТАБИЛЬНОСТИ ВИТАМИНА А В ОСНОВАНИЯХ МАЗЕЙ

Стабильность витамина А, проверяемая фотометрически и спектрофотометрически в лекарственных кожных препаратах, обладающих различной структурой, указала, что утрата из гидрофильных анионовых и неионовых оснований находится в пределах 20—30 %, в гелях углеводородов в пределах от 3—17 % спустя 18 месяцев хранения в коробках из аминопласта и эта утрата происходит полностью в полиэтиленгликолых и жировых гелях в результате существования пероксидов. Использование масленного концентрата витамина А сохраняет повышенное содержание витамина А по сравнению с добавлением препаратов, предназначаемых для парентерального использования витаминов.

Ацетат токоферола оказывает влияние на стабильность витамина А, но это влияние незначительно, за исключением гелей содержащих полиэтиленгликоли и липогели, в которых проявляется предокислительное действие.

REFERATE

INFLUENŢA BUTADIONULUI ŞI A HIDROCORTIZONULUI ASUPRA DISTRIBUIRII TUBAZIDULUI ÎN PLEURITA EXPERIMENTALĂ, **I. S. Grosman, I. A. Ortenberg**, *Farmakol. Toksikol.*, 1971, 3, 341

Experienţele au fost făcute pe 66 de iepuri de ambele sexe, la care s-a provocat pleurita prin injectarea intrapleurală a 2 ml dintr-o soluţie de sulfat de zinc 1%. După 1, respectiv 6 şi 24 de ore de la injectarea sulfatului de zinc, animalele au primit *per os* butadionul în doză de 60 mg/kilocorp sau li s-a injectat intramuscular hidrocortizonul în doză de 5 mg/kilocorp. După 24 de ore a fost injectat tubazidul intravenos sau intrapleural, în doză de 50 mg/kilocorp, sub formă de soluţie 5%. După 30, respectiv 60 şi 180 min în cazul injectării intravenoase, şi după 30, respectiv 60 şi 120 min în cazul injectării intrapleurale, s-au recoltat probe de sînge. După aceasta animalele au fost sacrificate prin embolie gazoasă (cu aer), exagerîndu-se plămînii care apoi au fost omogenaţi. Concentraţia tubazidului în probele recoltate a fost determinată fotometric cu ajutorul reacţiei de culoare cu paradimetilaminobenzaldehidă (Kelly şi Poet, L. I. Grebennik).

S-a constatat că hidrocortizonul folosit în condiţiile date împreună cu tubazidul reduce concentraţia acestuia din urmă din sînge, exsudatul pleural şi ţesutul pulmonar. Butadionul a exercitat un efect diametral opus.

B. Ivaşcu

PROPRIETĂŢILE ANTIALERGICE ALE DERIVATULUI DE BENZODIAZEPINĂ U-17 660, **M. E. Greig, A. J. Gibbons, A. G. Young,** *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1971, *190*, 2, 299—308

Compusul U—17 660, din seria derivaţilor de benzodiazepină este: 5—(3-dimetilaminopropil), — 5,10-dihidro-11-H-dibenzo (b,e)-diazepin-11-onă şi a fost realizat prin sinteză de către A. Hanze. Cercetările farmacologice experimentale şi clinice pentru această substanţă au evidenţiat apropierea ei de ciproheptadienă, cu deosebirea unor niveluri din S. N. C. pe care acţionează diferit, ca şi prin lipsa unui efect antiserotoninic.

Autorii studiază în continuare efectul substanţei asupra şocului anafilactic la şoarece, şobolani şi cobai, acţiunea protectoare asupra cobailor expuşi la aerosoli cu histamină, activitatea faţă de anafilaxia cutanată la şobolani şi întîrzierea hipersensibilităţii cutanate la şobolan.

Rezultatele obţinute arată că U-17 660 are acţiune apropiată de a ciproheptadinei în protecţia animalelor faţă de şocul anafilactic mortal, în protecţia cobailor sensibilizaţi şi suspuşi la aerosoli de antigen, ca şi a animalelor normale suspuse la aerosoli cu histamină. Substanţa mai inhibează reacţia cutanată la şobolani hipersensibilizaţi şi influenţează favorabil permeabilitatea locală şi reacţiile cutanate (respectiv prima creşte şi ultimele scad).

Elena Cristea

Contribuţii la studiul analitic al rifampicinei

Nota IV. Determinarea iodometrică indirectă a rifampicinei

Paraschiva Bârză

Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT *S-a elaborat o metodă volumetrică de determinare cantitativă a rifampicinei, bazată pe reacţia de oxidare a acesteia cu clorura ferică în exces şi titrarea excesului de sare ferică prin metoda iodometrică. Se dau tehnicile de lucru pentru determinarea rifampicinei din capsule şi din urină.*

Rifampicina *Capsule*
Volumetric *Urină*

În legătură cu metodologia de analiză cantitativă a rifampicinei, literatura de specialitate nu oferă prea multe date. Sînt indicate cîteva metode microbiologice şi spectrofotometrice, avînd diferite variante, adaptate pentru determinarea substanţei din formele farmaceutice şi din produsele biologice (1–6).

Metodele microbiologice sînt sensibile, dar nespecifice şi aplicarea lor presupune operaţiuni relativ complicate şi de lungă durată. Dat fiind faptul că produşii înrudiţi cu rifampicina, cum ar fi rifampicinchinona, 3-formil-rifampicina SC etc., care se formează prin descompunerea oxidativă sau hidrolitică a rifampicinei, manifestă o activitate antimicrobiană aproximativ egală cu a acesteia, metodele microbiologice dau un răspuns global în cazul prezenţei în probă a unor asemenea produşi.

Metoda spectrofotometrică de determinare cantitativă din formele farmaceutice — capsule — (4, 5) se bazează pe măsurarea absorbţiei la 475 nm a unei soluţii de rifampicină în tampon fosfat cu pH 7,38. Această metodă prezintă avantajul de a fi simplă, rapidă şi exactă, dar măsurătorile trebuie să se efectueze imediat după prepararea soluţiilor, întrucît în mediul creat, absorbanţa la lungimea de undă menţionată scade repede, datorită formării rifampicinchinonei. Metoda spectrofotometrică de determinare a rifampicinei din urină (4), bazată pe extracţia antibioticului cu amestecul n-butanol-hexan (4 : 1), saturat cu tampon fosfat cu pH 7,38, urmată de măsurarea absorbanţei soluţiei extractive la 478 nm, prezintă aceleaşi avantaje şi dezavantaje ca şi precedenta.

În lucrarea de faţă s-a urmărit găsirea unor metode de determinare cantitativă a rifampicinei, simple şi rapide, care să ocolească dezavantajele metodelor menţionate mai sus. S-a stabilit o metodă volumetrică, prezentînd două variante : una pentru determinarea din substanţa ca atare şi din capsule şi alta pentru determinarea substanţei din urină.

a) DETERMINAREA DIN SUBSTANŢA CA ATARE ŞI DIN CAPSULE

Pentru determinarea rifampicinei dintr-o probă de substanţă solidă, fără excipienţi, sau dintr-o capsulă ce conţine ca excipient stearat de magneziu şi amidon de grîu (de provenienţă „Lepetit", Milano) s-a elaborat o semimicrometodă iodometrică indirectă, bazată pe oxidarea rifampicinei la forma chinonică, prin tratare cu clorură de fier (III), în exces (7), titrînd excesul de fier (III) iodometric (8).

Tehnica de lucru

Aproximativ 0,15 g substanţă se cîntăreşte exact şi se dizolvă în metanol p.a., într-un balon cotat de 100 ml, aducînd la semn cu solventul. Se filtrează soluţia şi se iau porţiuni de 5—8 ml în flacoane Erlenmeyer de 300 ml. Peste o asemenea porţiune de soluţie de rifampicină se adaugă 5 ml soluţie apoasă, proaspăt preparată, de clorură de fier (III) aproximativ 10^{-2} n. Se adaugă 5 ml cloroform şi 10 ml metanol, agitînd flaconul pentru omogenizare. După 2—3 minute se adaugă 15 ml HCl 10%, apoi 75 ml apă distilată şi se agită, se lasă în repaus pînă se separă stratul cloroformic brun-violaceu, stratul superior rămînînd slab gălbui. Se decantează stratul superior în alt flacon de 300 ml, se spală stratul cloroformic de două ori cu cîte 25 ml HCl 1%, decantînd stratul apos în acelaşi flacon şi se înlătură stratul cloroformic. Se adaugă la conţinutul flaconului 20 ml soluţie apoasă KJ 10% şi se lasă în repaus la întuneric 5 minute. Se adaugă 0,5 ml soluţie amidon 1% şi se titrează cu tiosulfat de sodiu 10^{-2} n (cu factor cunoscut), dintr-o microbiuretă, pînă la dispariţia culorii albastre. Se notează volumul V de tiosulfat 10^{-2} n, folosit la titrare.

În alt vas, se măsoară 5 ml din aceeaşi soluţie de clorură de fier (III), se adaugă 15 ml HCl 10% şi 100 ml apă distilată, apoi 20 ml soluţie KJ 10% şi se lasă la întuneric 5 minute. Se adaugă 0,5 ml soluţie amidon 1% şi se titrează cu aceeaşi soluţie de tiosulfat de sodiu, care s-a folosit pentru titrarea probei conţinînd rifampicina, pînă la decolorarea soluţiei. Se notează volumul V' de tiosulfat utilizat. Diferenţa V'—V reprezintă volumul de tiosulfat echivalent cu clorura de fier (III) redusă de rifampicina din probă.

Calculul cantităţii de rifampicină din probă se face ţinînd seama că 2 ml tiosulfat de sodiu 10^{-2} n corespund la 0,00823 g rifampicină.

Rezultate

La determinarea rifampicinei dintr-o probă de substanţă fără excipienţi — substanţa etalon — s-au obţinut rezultatele prezentate în tabelul I.

Pentru determinarea substanţei din capsule s-au obţinut rezultatele prezentate în tabelul II.

Discuţii

Probe din aceeaşi capsulă au fost determinate prin metoda spectrofotometrică indicată în literatură (4) şi s-au obţinut rezultate foarte apropiate de cele obţinute prin metoda iodometrică (80,33%).

Determinarea excesului de ioni Fe^{3+} fără îndepărtarea stratului cloroformic, care conţine rifampicinchinona, nu este recomandabilă, deoarece

iodul format se repartizează în ambele faze și în timpul titrării este cedat treptat, îngreuind titrarea. Pe de altă parte, KJ în mare exces poate reacționa cu rifampicinchinona, conducînd la rezultate mai mari.

Determinarea se poate face pornind de la o soluție cloroformică de rifampicină, luînd în lucru porțiuni de 5—8 ml, adăugînd soluția de clorură de fier (III), apoi metanolul pentru omogenizare și continuînd după tehnica descrisă mai sus.

Tabelul I

Proba nr.	Substanța luată în lucru (g)	Substanța regăsită (g)	Substanța regăsită pentru 1 g probă X	$X-\overline{X}$	$(X-\overline{X})^2$
1	0,009631	0,009570	0,9937	−0,0038	0,00001444
2	0,010717	0,010663	0,9950	−0,0025	0,00000625
3	0,009774	0,009698	0,9922	−0,0053	0,00002809
4	0,021720	0,021622	0,9955	−0,0020	0,00000400
5	0,010860	0,010922	1,0056	+0,0081	0,00006561
6	0,019548	0,019569	1,0011	+0,0036	0,00001296
7	0,015204	0,015201	0,9998	+0,0023	0,00000529
8	0,010462	0,018346	0,9937	−0,0038	0,00001444
9	0,017376	0,017384	1,0005	+0,0030	0,00000900
10	0,021720	0,021665	0,9975	0,0	0,0

$\overline{X}=0{,}9975$; $S_{\overline{X}}=0{,}001334$; $\alpha=0{,}95$; $t_{\alpha}=2{,}26$; $tS_{\overline{X}}=0{,}0030$; $\overline{X}\pm tS_{\overline{X}}=0{,}9975\pm0.0030$; $CV=0{,}1337$

Soluția de clorură ferică trebuie să fie proaspăt preparată, în caz contrar se obțin rezultate inconstante.

Tabelul II

Proba nr.	Substanța luată în lucru (g)	Substanța regăsită (g)	Substanța regăsită pentru 1 g probă X	$X-\overline{X}$	$(X-\overline{X})^2$
1	0,01121	0,00888	0,7924	−0,0076	0,00005776
2	0,01180	0,00955	0,8091	+0,0091	0,00008281
3	0,00944	0,00762	0,8073	+0,0073	0,00005329
4	0,00826	0,00656	0,7937	−0,0063	0,00003969
5	0,00708	0,00569	0,8044	+0,0044	0,00001936
6	0,00885	0,00709	0,8010	+0,0010	0,00000100
7	0,00920	0,00729	0,7924	−0,0076	0,00005776
8	0,00991	0,00796	0,8028	+0,0028	0,00000784
9	0,00767	0 00615	0,8013	+0,0013	0,00000169
10	0,01133	0,00902	0,7958	−0,0042	0,00001764

$X=0{,}8000$; $S_{\overline{X}}=0{,}00194$; $\alpha=0{,}95$; $t_{\alpha}=2{,}26$; $tS_{\overline{X}}=0{,}0044$; $\overline{X}\pm tS_{\overline{X}}=0{,}80\pm0{,}0044$; $C.V.=0{,}2425$

Dacă în urma extracției rifampicinchinonei cu cloroform după decantarea stratului hidrometanolic se spală stratul cloroformic cu apă distilată, apele de spălare sînt slab roz-violacee, datorită dizolvării parțiale a rifampicinchinonei în apă. Folosirea HCl 1% permite separarea completă a chinonei.

Întrucît reacția dintre rifampicină și $FeCl_3$ se produce ușor în mediu hidroglicolic, metoda s-ar putea aplica și la determinarea substanței din formele farmaceutice lichide.

b) DETERMINAREA IODOMETRICĂ A RIFAMPICINEI DIN URINĂ

Metoda iodometrică de determinare a rifampicinei din capsule a fost adaptată pentru determinarea din urină, în urma extracţiei antibioticului. Extracţia s-a făcut după tehnica indicată în literatură (4), cu un amestec de n-butanol-hexan (4:1), saturat cu tampon fosfat cu pH 7,38.

Tehnica de lucru

O probă de 20—40 ml urină ce conţine rifampicină se agită într-o pîlnie de separare cu 25 ml amestec n-butanol-hexan (4 : 1), saturat cu tampon fosfat cu pH 7,38. După separarea fazelor, stratul inferior se aruncă. Se aduc în pîlnie 10 ml apă distilată şi se agită, apoi se lasă în repaus şi după separarea fazelor, stratul apos se îndepărtează din nou. Se spală pîlnia cu 15 ml metanol, culegînd lichidul în acelaşi flacon. Se adaugă 5 ml soluţie $FeCl_3$ 10^{-2} n, apoi încă 10 ml metanol, cu care se spală gîtul flaconului şi 10 ml cloroform, agitînd amestecul. După 1—2 minute se tratează cu 15 ml HCl 10% şi 100 ml apă distilată. Se aduce conţinutul flaconului într-o pîlnie de separare, se agită, apoi se lasă în repaus pentru separarea straturilor. Se îndepărtează stratul cloroformic, se culege stratul superior în vasul de titrare şi se spală pîlnia de două ori cu cîte 25 ml apă distilată, culegînd lichidul în acelaşi vas. Se adaugă 20 ml soluţie KJ 10% şi se lasă în repaus, la întuneric, 5 minute. Se adaugă 0,5 ml soluţie de amidon 1% şi se titrează cu tiosulfat de sodiu 10^{-2} n dintr-o microbiuretă, pînă la decolorarea soluţiei. Se notează volumul V de tiosulfat folosit la titrare.

În alt vas se titrează 5 ml din aceeaşi soluţie de $FeCl_3$ 10^{-2} n, după tehnica indicată la determinarea rifampicinei din capsule, notînd volumul V′ de tiosulfat folosit. Diferenţa V′—V reprezintă volumul de tiosulfat corespunzător cantităţii de rifampicină din probă.

Calculul se face ţinînd seama că 2 ml tiosulfat de sodiu 10^{-2}n corespund la 0,00823 g rifampicină.

Rezultate

Pentru o serie de determinări ale rifampicinei dintr-o probă de urină, s-au obţinut rezultatele prezentate în tabelul III.

Tabelul III

Proba nr.	Rezultatul gamma/ml X	$X-\bar{X}$	$(X-\bar{X})^2$
1	211,43	−0,28	0,0784
2	211,50	−0,21	0,0441
3	212,97	+1,26	1,5876
4	212,25	+0,54	0,2916
5	209,75	−1,96	3,8416
6	209,75	−1,96	3,8416
7	211,57	−0,14	0,0196
8	212,55	+0,84	0,7056
9	212,55	+0,84	0,7056
10	212,74	+1,03	1,0609

$\bar{X}=211,71$; $S_{\bar{X}}=0,3678$; $\alpha=0,95$; $t_\alpha=2,26$; $tS_{\bar{X}}=0,83$; $\bar{X}\pm tS_{\bar{X}}=211,71\pm$ $\pm0,83$; C.V. $=0,1737$

Discuţii

Pentru aceeaşi probă de urină conţinînd rifampicină, folosind metoda spectrofotometrică indicată de literatura de specialitate, s-a obţinut o medie a rezultatelor de 211,47 gamma/ml.

Soluţia tampon cu pH 7,38 se prepară din 1,84 g $NaH_2PO_4.H_2O$ şi 19,105 g $Na_2HPO_4.12H_2O$ dizolvate în apă distilată şi completat la 1 000 ml cu solventul (4).

BIBLIOGRAFIE

1. KRADOLFER F., NEIPP L., SACKMANN W. — *Antibact. Ag. and. Chem.*, 1966, 359—364.
2. NINNI A., DI FILIPPO A., BONO (DEL) M., NATALI P. — *Arch. Tisiol.*, 1967, 22, 487—497.
3. PĂUNESCU E., STOINESCU M. — *Ftiziologia*, 1969, *18*, 5, 408.
4. MAGGI N., PASQUALUCCI C. R., BALLOTTA R., SENSI P. — Chemotherapia, 1966, 11, 285—292.
5. PASQUALUCCI C. R., VIGEVANI A., RADAELLI P., MAGGI N. — *Farmaco,* Ed. Prat., 1969 24, 1, 46—52.
6. TERMINE E., SANTUARI E. — *Ann. Ist. Forlanini,* 1968, 28, 431—439.
7. BÂRZĂ PARASCHIVA — Contribuţii la studiul analitic al rifampicinei. Nota III. Comportarea rifampicinei faţă de ionii Fe^{3+} şi Al^{3+}, Farmacia, vol. XXI, 1972.
8. LITIANU C. — Chimie analitică cantitativă. Volumetria, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1964.

Indicele de clasificare: 615.779.93 Rifampicina

RÉSUMÉ

Paraschiva Bârză — CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE ANALYTIQUE DE LA RIFAMPYCINE. NOTE IV. LA DÉTERMINATION IODOMÉTRIQUE INDIRECTE DE LA RIFAMPYCINE

On a élaboré une méthode volumétrique de détermination quantitative de la rifampycine, basée sur la réaction d'oxydation de celle-ci avec la chlorure ferrique en excès et le titrage de l'excès de sel ferrique par la méthode iodométrique. On présente les techniques de travail servant à déterminer la rifampycine contenue dans les capsules et dans l'urine.

ZUSAMMENFASSUNG

Paraschiva Bârză — BETRÄGE ZUR ANALYTISCHEN UNTERSUCHUNG DES RIFAMPIZINS. IV. MITTEILUNG. INDIREKTE JODOMETRISCHE BESTIMMUNG DES RIFAMPIZINS

Man arbeitete eine neue volumetrische Methode zur quantitativen Bestimmung des Rifampizins aus, die sich auf die Oxydationsreaktion dieses mit Ferrichlorid im Überschuss und Titireren des Überschusses vom Ferrisalz durch die jodometrische Methode gründet. Man zeigt die Arbeitsmethode zur Bestimmung des Rifampizins aus Kapseln und im Harn.

SUMMARY

Paraschiva Bârză — CONTRIBUTIONS TO THE ANALYTICAL STUDY OF RIFAMPICINE. NOTE IV. INDIRECT IODOMETRIC DETERMINATION OF RIFAMPICINE

A volumetric method ins proposed, for the quantitative determination of Rifampicine, based on an oxydation reaction of the drug with excess ferric chloride and titration of the excess ferric salt by the iodometric method. The working techniques are given for the determination of Rifampicine contained in capsules, as well as of the drug found in urine.

РЕЗЮМЕ

Параскива Бырзэ — К ВОПРОСУ АНАЛИЗА ПРЕПАРАТА ,,РИФАМПИЦИН''. СООБЩЕНИЕ IV. КОСВЕННОЕ ЙОДОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ,,РИФАМПИЦИНА''.

Автор разработал новый объемный метод количественного определения ,,Рифампицин''-а, основанный на реакции его окисления с избытком железистого хлора и с титрованием избытка железистой соли при помощи йодометрического метода. Описывается техника работы для определения ,,Рифампицин''-а в аптечных капсулах, а также и в моче.

REFERAT

EFECTELE CARDIOVASCULARE ALE DIFENILHIDANTOINEI, PROCAINAMIDEI ŞI ALPRENOLOLULUI (UN NOU β-ADRENOLITIC), UTILIZATE ÎN DOZE ECHIVALENTE ANTIARITMICE, J. D. Proctor, F. J. Allen, A. J. Wasserman, *Arch int. Pharmacodyn.*, 1971, *190*, 2, 354—367

În tratamentul tulburărilor de ritm se utilizează diferite substanţe în general în doze limitate de efectele lor deprimante pe sistemul cardiovascular. Substanţele β-adrenolitice pot avea alături de efectul antiaritmic şi acţiuni mai intense de deprimare a sistemului circulator decît substanţele antiaritmice, cum este procainamida.

Autorii efectuează un studiu comparativ al unui nou β-adrenolitic alături de difenilhidantoină şi procainamidă, toate în doze echivalente antiaritmice, pentru a stabili dacă există o relaţie între eficacitatea lor ca antifibrilante şi acţiunea asupra sistemului cardiovascular în totalitate, precum şi dacă apar efecte hemodinamice demne de semnalat.

Rezultatele obţinute arată că alprenololul prelungeşte intervalele *P—R* şi *Q—T*, reduce presiunea sistolică şi forţa cardiacă. Difenilhidantoina nu influenţează semnificativ electrocardiograma, iar procainamida prelungeşte intervalul *Q—T*, reducînd presiunea sistolică.

În concluzie, alprenololul-β-adrenolitic, determină un efect deprimant cardiovascular mai intens decît procainamida şi difenilhidantoina. Acţiunea deprimată cardiovasculară a difenilhidantoinei este mai evidentă după un pretratament cu un β-blocant adrenergic, ceea ce arată că pentru menţinerea hemostaziei circulatorii la animalele tratate cu fenitoină intervin mecanisme simpatice.

Elena Cristea

Din activitatea U.S.S.M.

FILIALA DOLJ

Secția de farmacie

Ședința din 28.IV.1972

Farm. *Nic. Catrina, Angela Berila* : „Efectul vitaminei C în bolile virotice".

Farm. *Angela Berila* : „Noutăți în organizarea blocurilor sterile".

Farm. *Angela Berila* : Probleme organizatorice.

CADRE MEDII

Asist. *Maria Graure* : „Ultimele medicamente nou apărute în domeniul comprimatelor".

Asist. *Ștefania Marinescu* : „Medicamente nou apărute în domeniul fiolagelor".

Asist. *Mariana Ionescu* : „Plante medicinale indigene cu largă utilizare în terapeutică".

Ședința din 2.VI.1972

Farm. *Elena Teodoru* : „Alergia la substanțe balsamice".

Asist. *Valentina Bîbo* : „Medicamente coagulante și anticoagulante".

FILIALA SIBIU

Secția de farmacie

Ședința din 26.I.1972

1. Farm. *Doina Vîrcolacu* : „Bazele moderne pentru supozitoare".
2. Farm. *Adriana Bucur* : „Spectroscopia de fluorescență cu aplicații în farmacie".
3. Farm. *Ana Siminel* : „Considerații generale despre perfuzie. Perfuzii energetice".

Ședința din 15.II.1972

1. Farm. *Grațiela Bodon* : „Polietilenglicolii în practica farmaceutică".
2. Farm. *Margareta Seleanu* : „Amenajarea spațiului pentru sterile în farmacii".
3. Farm. *V. Petrașcu*, farm. *Birtolonu* : „Macromolecula în terapie".

Ședința din 8.III.1972

1. Farm. *Adriana Bucur* : „Aplicațiile fluorescenței în studiul substanțelor medicamentoase".
2. Farm. *Silviu Danciu* : „Efecte ale medicației cu barbiturice".
3. Farm. *F. I. Roth* : „Farmacia filială din mediul rural și farmacia de mînă a medicilor de circumscripție în secolul al XIX-lea din împrejurimile Sibiului".

Şedinţa din 12.IV.1972

1. Farm. *V. Petraşcu* : „Accidente ale medicaţiei imunosupresive".
2. Farm. *Iohana Cristea* : „Despre antibiotice. Incompatibilităţi farmaceutice şi farmacodinamice".
3. Farm. *C. Poenaru* : „Aspecte din activitatea farmaciei nr. 127-Sibiu".

Şedinţa din 10.V.1972

1. Farm. *Mihaela Petrescu,* farm. *Alice Hopriş* : „Medicamente antivirotice utilizate in terapie. Legătura între terapia antivirotică şi antitumorală".
2. Farm. *Maria Iorgulescu* : „Resorbţia substanţelor medicamentoase din unguente".
3. Farm. *Lucia Rusu* : „Vitaminele B_{12}".

Şedinţa din 21.VI.1972

1. Farm. *Angela Rădulescu* : „Evoluţia formelor farmaceutice şi a recepturii la farmacia nr. 38-Mediaş, în perioada 1964—1971".
2. Farm. *I. Panţuroiu* şi colab. : „Aspecte din prepararea soluţiilor injectabile la farmacia nr. 136-Mediaş".
3. Farm. *T. Săceleanu,* farm. *A. Mösler* : „Plante medicinale din jurul Mediaşului".
4. Farm. *O. Maior* : „Hannemann şi medicina populară românească".
5. Farm. *K. Schmidts* : „Aspecte din trecutul istoric al farmaciilor din Mediaş".
6. Farm. *Alice Stoiacovici* : „Deontologia farmaceutică".

CONTENTS

Page

General Reports

N. Ţuchel, Şt. Velea — *From the abnormal aspects of „normal water" to its modification in „polymerized water".* 65

Original contributions, experimental studies

P. Ionescu-Stoian, Maria Mihăilescu, P. Stănescu, Sanda Botesch — *Value of sodium hemisuccinate of chloramphenicol administered as colyrs.* . . . 79
I. Ciulei, Viorica Istudor — *Contributions to the chemical study of Rumex Wallichii Meisen.* 85
Matilda Rosetti, D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *Studies concerning the influence exerted by 2-(p-toluenesulphonamide)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazoles on the activity of the anorganic pyrophosphatase from the rat liver.* . 83
P. Gane, V. Stroescu — *Influencing the behaviour of rats with medazepam (Nobrium).* 101
Adriana Popovici — *Onguents with liposoluble vitamins. Note I. Comparative studies on the stability of vitamin A in onguent bases.* 109
Paraschiva Bârză — *Contributions to the analytical study of Rifampicine. Note IV. Indirect iodometric determination of Rifampicine.* 121

From the activity of the USSM Filials

Reviews

Surveys

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Общие рефераты

Н. Цукел, Ш. Веля — *От анормальных аспектов ,,нормальной воды'' до нового ее изменения — ,,полимеризованная вода''* 65

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

П. Ионеску-Стоян, Мария Михэилеску, П. Стэнеску, Санда Боттеш — *Ценность полусукцината натрия хлорамфеникола, назначаемого в форме глазных капель* 79
И. Чулей, Виорика Истудор — *К вопросу химического состава вида Rumex Wallichii Meisen.* 85
Матильда Росетти, Д. Оцеляну, Мария Агнес Димитриу — *Исследования по вопросу влияния оказываемого 2-(р-толуен сульфамидо)-5-Р-меркапто-1,3,4-тиадиазолов на деятельность неорганической пирофосфатазы в печени крысы.* 89
П. Гане, В. Строеску—*Влияние оказываемое препаратом ,,Медезепам'' (Нобриум) на поведение крысы* 101
Адриана Попович — *Содержание жирорастворимые витамины мази. Сообщение I. Сравнительное исследования по вопросу стабильности витамина A в основаниях мазей* 109
Параскива Вырзэ—*К вопросу анализа препарата ,,Рифампицин''. Сообщение IV. Косвенное йодометрическое определение ,,Рифампицина''* 121

Из деятельности Объединения обществ медицинских наук

Рецензии

Рефераты

FARMACIA NR. 2/1973

1973 IUN 2

SUMAR

Pag.

Referat general

N. Țuchel, Șt. Velea — *De la aspectele normale ale „apei normale" la noua modificație a acesteia „apa polimerizată".* 65

Lucrări originale. Cercetări experimentale

P. Ionescu-Stoian, Maria Mihăilescu, P. Stănescu, Sanda Bottesch — *Valoarea hemisuccinatului sodic de cloramfenicol administrat în colire.* 79

I. Ciulei, Viorica Istudor — *Contribuții la studiul chimic al speciei Rumex Wallichii Meisen.* 85

Matilda Rosetti, D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *Cercetări privind influența exercitată de 2-(p-toluen sulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli asupra activității pirofosfatazice anorganice din ficatul de șobolan.* 89

P. Gane, V. Stroescu — *Influențarea comportamentului șobolanului prin medazepam (Nobrium).* 101

Adriana Popovici — *Unguente cu vitamine liposolubile. Nota I. Cercetări comparative asupra stabilității vitaminei A în baze de unguent.* 109

Paraschiva Bârză — *Contribuții la studiul analitic al rifampicinei. Nota IV. Determinarea iodometrică indirectă a rifampicinei.* 121

Din activitatea U.S.S.M.

Recenzii

Referate

„Taxele poștale plătite în numerar pentru anul 1973, conform aprobării D.P.D.P. Nr. 137/7225/1972"

I.P.I. — c. 2214

41.500

Lei 6

E 2159
R
REZERVA

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACŢIE:

Redactor responsabil: prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct: prof. E. CIONGA
Secretari de redacţie: farm. ŞT. TĂMĂŞDAN
farm. VASILICA-TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEŞAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, prof. D. CONSTANTINESCU, prof. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), prof. L. ENESCU (Iaşi), conf. Z. FĂRŞIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureş), farm. M. LUPAŞ, farm. AL. MATEI (Piteşti), prof. GH. NICULESCU, conf. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ŞTEFĂNESCU, conf. N. ŢUGHEL

3

MARTIE 1973

SOMMAIRE

Page

Éditorial

P. Ionesco-Stoian — *L'anniversaire de 20 ans depuis l'apparition.* 129

Travaux originaux. Recherches expérimentales

C. Baloesco — *La spectrophotométrie en infra-rouge appliquée à la détermination quantitative des sulfamides. Note I. Le dosage de la sulfanilamide, sulfaméthoxydiazine et sulfadiméthoxyne* 131

D. Oțeleanu, Matilda Rosetti, Maria Agnes Dimitriu — *Recherches concernant l'influence exercée par les 2-(toluène-sulfamido)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazols sur l'activité glucoso-6-phosphatasique qui a lieu dans le foie de rat.* . . 143

Adriana Popovici, Viorica Ardeleanu — *Onguents à vitamines liposolubles. Note II. Recherches bio-pharmaceutiques sur la résorption percutanée de la vitamine A contenue dans les onguents.* 155

Al. Pastia, Aneta Verbuță, Margareta Ianovici-Buzilă, N. Pătrașcou, Aneta Adam, Zinica Ionesco — *L'étude de quelques formes pharmaceutiques préparées avec des graisses hydrogénées indigènes.* 163

St. Moisesco — *La méthode de diffraction des rayons X pour l'étude de quelques systèmes de substances qui présentent un intérêt du point de vue pharmaceutique ou biologique. Note II. La cynétique de dégradation des réseaux cristallins de l'acide acétylsalicylique et de l'aminophénazone associées dans la phase solide* 169

L. Lakatos, D. Turtoi — *Procédé de purification du carbonate de sodium technique afin d'obtenir la qualité de réactif et celle d'usage pharmaceutique.* . 179

Analyses

Comptes rendus

INHALT

Seite

Leitartikel

P. Ionescu-Stoian — *Zwanzig Jahre seit dem Erscheinen.* 129

Originalarbeiten. Experimentelle Forschungen

C. Baloescu — *Spektrophotometrie im infraroten Licht zur quantitativen Bestimmung der Sulfonamide. I. Mitteilung. Dosierung von Sulfanylamid, Sulfametoxidiazin und Sulfadimetoxin* 131

D. Oțeleanu, Matilda Rosetti, Maria Agnes Dimitriu — *Forschungen über den Einfluss von 2-(p-Toluen-Sulfonamid)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazol auf die Aktivität der Glukose-6-Phosphatase aus der Rattenleber.* 143

Adriana Popovici, Viorica Ardeleanu — *Salben mit fettlöslichen Vitaminen. II. Mitteilung. Biopharmazeutische Forschungen über die Hautresorption des Vitamins A aus Salben* 155

Al. Pastia, Aneta Verbuță, Margareta Ianovici-Buzilă, N. Pătrașcu, Aneta Adam, Zinica Ionescu — *Untersuchung einiger pharmazeutischer Präparate mit inländischen hydrogenierten Fetten* 163

St. Moisescu — *Die Methode der Difraktion in X-Strahlen in der Erforschung einiger pharmazeutisch oder biologisch wichtiger Substanzen. II. Mitteilung. Die Kinetik der Degradierung von Kristallnetzen des Ac. acetylsalicylicum und Aminophenazons, die in der soliden Phase begemischt sind.* 169

L. Lakatos, D. Turtoi — *Vorgang zur Reinigung des technischen Natriumcarbonates um die Qualität eines Reaktives und für pharmazeutischen Gebrauch zu erzielen* 179

Rezensionen

Referate

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia
REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8—10—Telef. 13.89.73

VOLUMUL XXI Numărul 3 MARTIE 1973

ORSZÁGOS KÖZEGÉSZSÉGÜGYI KÖNYVTÁR 1983

EDITORIAL

La douăzeci de ani de la apariție

Cu douăzeci de ani în urmă, în martie 1953, apărea primul număr al revistei „Farmacia", editată în condițiile noii orînduiri instaurate după eliberarea țării noastre. Revista reapărea după o întrerupere de 4 ani, timp în care sectorul farmaceutic a fost lipsit de o publicație proprie. În acea etapă în care se produseseră prefaceri importante organizatorice, funcționale, economice etc. și în sectorul farmaceutic, colectivului de redacție în reveneau sarcini și răspunderi cu totul deosebite.

Pătrunși de importanța pe care o avea revista în rezolvarea problemelor complexe științifico-profesionale, membrii colectivului de redacție, îndrumați în primul an de activitate de personalitatea marcantă a profesorului farmacist C. N. Ionescu, au urmărit să abordeze chiar de la început majoritatea aspectelor legate de preocupările majore ale sectorului farmaceutic.

Promovînd realizările științifice ale cadrelor din institutele de învățămînt și de cercetare, s-au publicat în rubrica permanentă „Lucrări originale și cercetări experimentale", studii deosebit de interesante care, în decursul celor douăzeci de ani, au adus o importantă contribuție la dezvoltarea științelor farmaceutice în țară și la creșterea prestigiului farmaciei românești peste hotare. S-a acordat o deosebită atenție problemelor de organizare farmaceutică, raționalizării muncii, propunerilor de inovații, rezolvării unor aspecte tehnice la elaborarea formelor magistrale și a preparatelor galenice. Au fost relevate o seamă de realizări obținute atît în institutele de cercetare și de învățămînt, cît și în industria medicamentului și în rețeaua farmaceutică. Astfel, au fost publicate materiale privind încercări de sintetizare a unor noi medicamente, propuneri de metodologii de control complex al medicamentului, studii pentru valorificarea plantelor medicinale din flora spontană și din cul-

turi, preocupări ale farmaciştilor din reţea pentru îmbunătăţirea condiţiilor de muncă etc. Nu au fost lăsate deoparte nici evocările unor momente semnificative din istoria farmaciei româneşti şi nici prezentarea de figuri de medici, chimişti şi, mai ales, de farmacişti progresişti. A fost rezervat spaţiu pentru publicarea propunerilor de monografii elaborate pentru Farmacopeea Română ediţia a VII-a, ediţia a VIII-a, precum şi pentru suplimentele I, II şi III, spre a fi supuse unei cît mai largi dezbateri publice. Revista s-a preocupat permanent de popularizarea noilor medicamente româneşti. Totodată, pentru a face cunoscute aspecte din activitatea ştiinţifică şi tehnică a specialiştilor străini, ca şi stadiul de dezvoltare a diferitelor sectoare farmaceutice de peste hotare, revista a inserat permanent un număr important de referate ale articolelor apărute în publicaţiile din străinătate, precum şi recenzii de cărţi şi manuale.

Pornind iniţial de la o apariţie trimestrială, revista „Farmacia" are în prezent o periodicitate lunară, ceea ce permite, în afara asigurării unui spaţiu mai cuprinzător, şi accelerarea ritmului de publicare a materialelor depuse la redacţie.

Îmbunătăţindu-şi în continuare conţinutul şi forma grafică de prezentare, revista „Farmacia" se situează în perioada actuală printre publicaţiile apreciate nu numai pe plan intern, dar şi internaţional, fiind difuzată prin schimb în numeroase ţări din Europa şi alte continente. Urmărindu-se realizarea unei cît mai largi accesibilităţi peste hotare, articolele originale sînt însoţite de rezumate în patru limbi străine. De asemenea, cu începere de la 1 ianuarie 1970, s-a introdus, la prelucrarea documentară a articolelor, sistemul indexării coordonate prin evidenţierea esenţei conţinutului sub formă de rezumate şi descriptori.

Prin toate aceste îmbunătăţiri aduse şi prin valoarea ştiinţifică a materialelor publicate, revista „Farmacia" a realizat un important salt calitativ devenind astfel un instrument deosebit de preţios în completarea pregătirii profesionale şi în îndrumarea tehnică a farmaciştilor din reţea, ca şi în informarea specialiştilor care lucrează în domeniile de cercetare ale sectorului farmaciei şi medicamentului.

Prof. dr. doc. P. Ionescu-Stoian
Redactor responsabil

Spectrofotometria în infraroşu aplicată la determinarea cantitativă a sulfamidelor

Nota. I. Dozarea sulfanilamidei, sulfametoxidiazinei şi sulfadimetoxinei

C. Baloescu

Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT

Se stabileşte o metodă spectrofotometrică în infraroşu pentru determinarea cantitativă a sulfanilamidei, sulfametoxidiazinei şi sulfadimetoxinei. Sînt prezentate amănunţit condiţiile de lucru şi rezultatele determinărilor.

Aceste rezultate demonstrează posibilitatea aplicării spectrofotometriei în infraroşu la dozarea acestor sulfamide. Metoda propusă este destul de exactă şi reproductibilă cu erori mici, în limitele erorilor admise de farmacopee la dozarea acestor substanţe prin metode chimice.

Sulfamilamidum *Sulfamethaxydiazinum* *Sulfadimetoxium* *spectrofotometrice* *Dozare*

Utilizarea metodei spectrofotometrice în infraroşu pentru determinarea cantitativă a substanţelor medicamentoase (1) a început să fie studiată destul de recent şi în consecinţă numărul lucrărilor de specialitate în acest domeniu este relativ mic.

În ceea ce priveşte posibilitatea de a doza sulfamidele prin spectrofotometria în infraroşu, o serie de cercetători abordează în lucrările lor această metodă. Astfel, O. Naobumi şi colab. (2) stabilesc o metodă de determinare cantitativă a sulfatiazolului, sulfamerazinei şi sulfadiazinei, utilizînd soluţii ale substanţelor respective în dimetilformamidă. W. Van den Bossche, A. De Leenheer (3) determină cantitativ unele sulfamide ca sulfamerazina, sulfadiazina, sulfaguanidina etc., utilizînd ca solvent acetona.

Alţi cercetători ca Y. Nagase şi colab. (4), M. Ionescu şi I. Pantea (5) instituie metode de dozare a unor sulfamide, utilizînd tehnica pastilării cu bromură de potasiu.

S. M. Mody şi R. N. Naik (6) stabilesc un procedeu de determinare cantitativă fără separare prealabilă a unui amestec de sulfacetamidă, sulfatiazol şi N^4-benzoil-sulfanilamido, folosind la calcule principiul ecuaţiilor simultane.

Rezultatele obţinute prin metodele respective nu sînt suficient de concludente, erorile fiind în unele cazuri destul de mari.

Este de menţionat că farmacopeele nu recomandă metoda spectrofotometrică în infraroşu pentru determinarea cantitativă a substanţelor medicamentoase decît în foarte puţine cazuri.

TEHNICA DE LUCRU

În stabilirea unei metode spectrofotometrice în infraroşu pentru dozarea sulfanilamidei, sulfametoxidiazinei şi sulfadimetoxinei, o primă greutate a constituit-o slaba solubilitate a acestora în solvenţii cei mai utilizaţi în această metodă, respectiv sulfura de carbon şi tetraclorura de carbon. De aceea, dintre ceilalţi solvenţi utilizaţi în spectrofotometria în infraroşu, s-a ales acetonă pură, solvent care solubilizează cele trei sulfamide luate în studiu.

Spectrele în infraroşu ale celor trei sulfamide, obţinute preparînd probele prin solubilizare în acetonă, au fost prezentate într-o lucrare anterioară (7).

Pentru alegerea bandei de absorbţie, care să fie utilizată ca „bandă analitică", s-au efectuat determinări de concentraţii cu 3-V benzi la fiecare substanţă, alegînd în final pe cea care conduce la rezultatele cele mai bune.

Pentru a elimina benzile de absorbţie ale solventului, am utilizat metoda diferenţială, folosind o cuvă martor cu acetonă şi o cuvă cu proba de determinat dizolvată în acetonă.

La fiecare sulfamidă studiată s-a determinat, utilizînd substanţe pure, curba etalon, cu ajutorul căreia s-a stabilit dacă legea Lambert-Beer se verifică în domeniul de concentraţie ales. S-au determinat, de asemenea, extincţiile specifice pentru diferitele concentraţii utilizate la întocmirea curbei etalon şi s-a calculat apoi extincţia specifică medie (K), care a fost utilizată la calcule.

În funcţie de intensitatea bandei de absorbţie aleasă ca „bandă analitică" şi de solubilitatea substanţei în acetonă, s-a lucrat cu cuve de diferite grosimi: 0,16; 0,27 şi 0,61 mm.

Determinările s-au efectuat cu spectrofotometrul UR 10, utilizînd înregistratorul firmei Karl Zeiss-Jena tip N 1 B 102, adoptat la acest spectrofotometru.

Condiţiile de înregistrare la spectrofotometru au fost următoarele: fanta 4; viteza de înregistrare 50; timpul de înregistrare 32; scala 12; amplificator 4,8; lăţimea bandei 2; constanta de timp 1; încetinitor 0.

Parametrii de lucru ai înregistratorului au fost: extincţia (E) 0—1; viteza de deplasare a hîrtiei 20 mm/min.

Pentru calcularea rezultatelor obţinute la determinarea cantitativă a unor probe de analizat din sulfamidele studiate, s-a utilizat formula de calcul obişnuită (prevăzută în farmacopee) :

$$c = \frac{E}{1.E^{1\,\%}_{1\,cm}}$$

corectată în funcţie de capacitatea balonului cotat, în care am preparat probele de analizat.

Calculul statistic al erorilor s-a făcut prin metoda regresiei (8, 9).

Coeficientul de coleraţie (r) s-a calculat după formula :

$$r = \frac{\left[\frac{1}{n}\sum (x_1 y_1)\right] - \bar{x}\bar{y}}{\sigma x \, \sigma y}$$

Abaterile standard σ x şi σ y au fost calculate cu ajutorul relaţiilor:

$$\sigma x = \sqrt{\frac{x_1^2}{n} - x^2}\,; \quad \sigma y = \sqrt{\frac{y_1^2}{n} - \bar{y}^2}$$

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Determinarea cantitativă a sulfanilamidei

Pentru determinarea cantitativă a acestei sulfamide s-a încercat iniţial utilizarea ca „bandă analitică" a următoarelor benzi de absorbţie :

— banda de la 3381 cm^{-1}, corespunzătoare vibraţiei de valenţă a grupării NH_2 ;

— banda de la 1 605 cm^{-1}, corespunzătoare vibraţiei de valenţă a grupării C—C ;

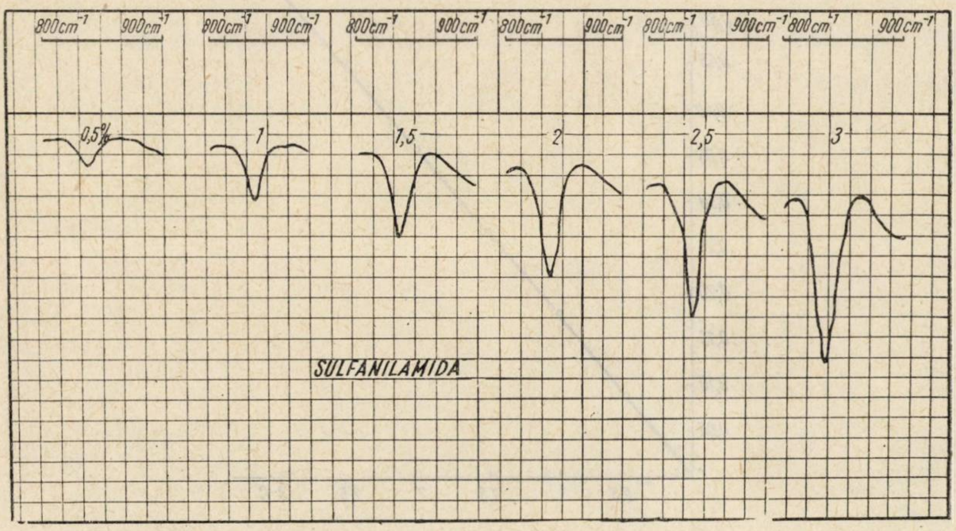


Fig. 1

— banda de la 830 cm^{-1}, corespunzătoare vibraţiei de deformaţie a grupării NH_2.

Dintre aceste trei benzi de absorbţie, s-a ales ca „bandă analitică" cea de la 830 cm^{-1}, cu care s-au obţinut rezultatele cele mai bune.

Pentru alcătuirea curbei variaţiei extincţiei în funcţie de concentraţie, s-au determinat extincţiile la 6 probe de sulfanilamidă substanţă pură, dizolvată în acetonă, în următoarele proporţii : 0,5 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 2,5 ; şi 3% şi utilizînd o cuvă de 0,16 mm.

În fig. 1 este prezentată banda de absorbţie de la 830 cm^{-1}, înregistrată la cele 6 probe de sulfanilamidă, substanţă pură.

Examinarea acestor benzi de absorbţie arată că intensitatea benzilor şi extincţiilor creşte proporţional cu concentraţia substanţei.

Extincţii specifice obţinute la cele şase probe au următoarele valori: 8,750; 8,437; 8,541; 8,50; 8,40 şi 8,375. Valorile destul de apropiate ale acestora permit calcularea extincţiei specifice medii K_1, care poate fi utilizată la calcule :

$$K_1 = \frac{\sum K}{6} = 8,50$$

Curba variaţiei extincţiei în funcţie de concentraţie, prezentată în fig. 2, arată că legea Lambert-Beer se verifică pentru sulfamidă, soluţie în acetonă,

în domeniul de concentrație ales (0,5—3‰) și utilizînd pentru determinări banda de absorbție de la 830 cm^{-1}.

Pentru a se putea aprecia rezultatele ce se obțin la dozare, utilizînd banda de absorbție de la 830 cm^{-1} și extincția specifică medie K_1 în domeniul de concentrații stabilit prin curba de mai înainte, s-au cîntărit la balanța analitică un număr de 6 probe de substanță de analizat, care au fost dizolvate în acetonă la balon cotat de 10 ml.

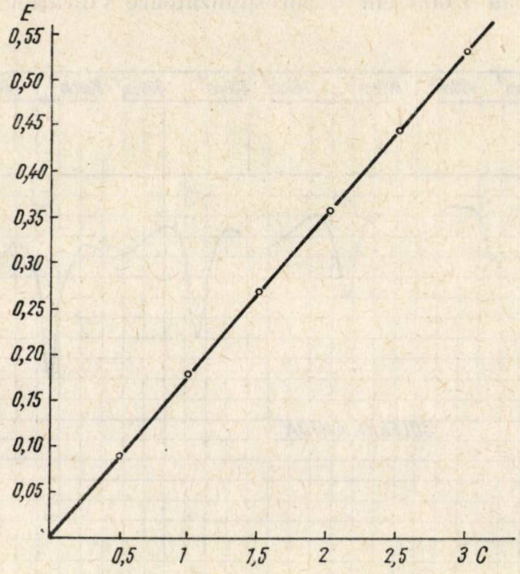


Fig. 2

S-au determinat extincțiile acestor probe, utilizînd cuva de 0,16 mm și s-a efectuat calculul concentrațiilor.

Rezultatele obținute la determinarea cantitativă sînt precizate în tabelul I, iar calculul statistic prin metoda regresiei în tabelul II.

Tabelul I

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (g)	Extincția E	Cantitatea găsită g	Cantitatea găsită %	Eroarea față de M
1	0,1024	0,141	0,1012	98,83	−0,57
2	0,1521	0,204	0,1508	99,14	−0,26
3	0,1832	0,250	0,1839	100,38	+0,98
4	0,2139	0,287	0,2117	98,97	−0,43
5	0,2463	0,330	0,2433	98,78	−0,62
6	0,2856	0,389	0,2864	100,28	+0,88

M = 99,40

Tabelul II

Nr. crt.	Sulfanil-amida (g) X_1	Extincția Y_1	X_1^2	Y_1^2	X_1Y_1	$X_1 + Y_1$	$(X_1 + Y_1)^2$
1	0,1024	0,141	0,01048	0,01988	0,01444	0,2434	0,05924
2	0,1521	0,204	0,02313	0,04161	0,03103	0,3561	0,12681
3	0,1832	0,250	0,03356	0,06250	0,04580	0,4332	0,18766
4	0,2139	0,287	0,04575	0,08237	0,06139	0,5009	0,25090
5	0,2463	0,330	0,06066	0,11890	0,08128	0,5763	0,33212
6	0,2856	0,389	0,08157	0,15132	0,11109	0,6746	0,45508
Total	1,1835	1,601	0,25515	0,46658	0,34504	2,7845	1,41181

$\overline{X} = 0,19725$ $\overline{Y} = 0,26683$ $\sigma_x = 0,06082$ $\sigma_y = 0,07460$ $r = 0,98$

Calculul statistic prin metoda regresiei arată o valoare a coeficientului de corelație r = 0,98, deci foarte apropiată de 1, ceea ce arată dependența liniară a extincției de concentrație.

Rezultatele prezentate în tabelul I, precum și calculul statistic conduc la concluzia că metoda propusă de noi se poate aplica la sulfanilamidă, este reproductibilă și dă erori destul de mici.

2. Determinarea cantitativă a sulfametoxidiazinei

Pentru determinarea cantitativă a acestei sulfamide, am încercat inițial utilizarea ca „bandă analitică“ a următoarelor benzi de absorbție:

— banda de la 3 374 cm^{-1}, corespunzătoare vibrației de valență a grupării NH_2;

— banda de la 1 600 cm^{-1}, corespunzătoare vibrației de valență a grupării C—C;

— banda de la 1 280 cm^{-1}, corespunzătoare vibrației de deformație a grupării CH și

— banda de la 677 cm^{-1}, corespunzătoare vibrației de deformație a grupării NH_2.

Am ales ca „bandă analitică“ pe cea de la 1 280 cm^{-1}, deoarece cu aceasta am obținut rezultatele cele mai bune.

Curba variației extincției în funcție de concentrație am alcătuit-o utilizînd valorile extincțiilor a 6 probe de sulfametoxidiazină, substanță pură, dizolvate în acetonă în proporțiile : 0,5 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 2,5 și 3% și folosind pentru determinări cuva de 0,16 mm.

Banda de absorbție a sulfametoxidiazinei de la 1 280 cm^{-1}, înregistrată la cele 6 probe de substanță pură este prezentată în fig. 3.

Valorile extincțiilor specifice obținute la cele 6 probe: 11,250; 11,375; 11,333; 11,218; 11,150 și 11,104 fiind apropiate, permit calcularea extincției specifice medii K_2 care poate fi utilizată la calcule :

$$K_2 = \frac{\sum E}{6} = 11,238.$$

Curba variației extincției în funcție de concentrație este prezentată în fig. 4.

Pentru aprecierea rezultatelor ce se pot obţine la dozarea sulfametoxidiazinei, s-au luat în lucru 6 probe de substanţă de analizat, cîntărite la balanţa analitică şi dizolvate în acetonă la balon cotat de 10 ml. Pentru determinarea extincţiilor probelor respective s-au utilizat cuve de 0,16 mm.

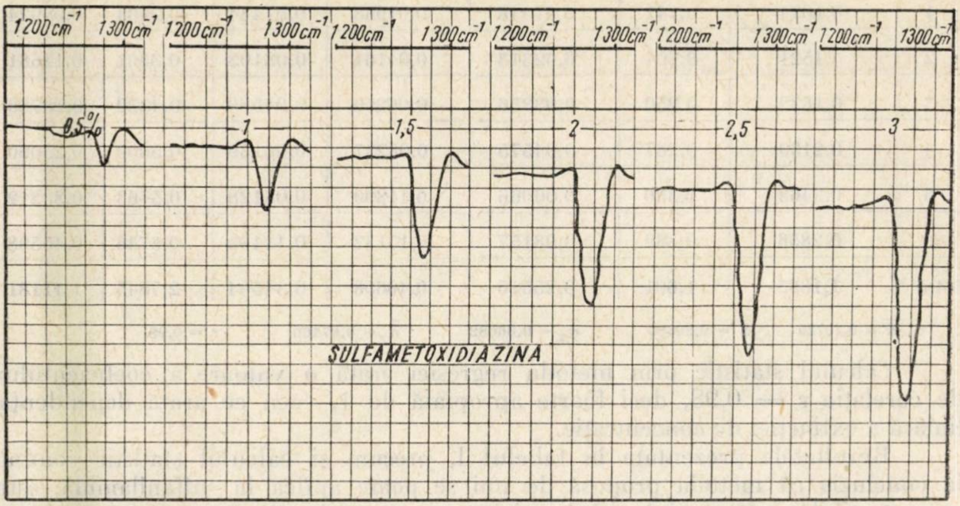


Fig. 3

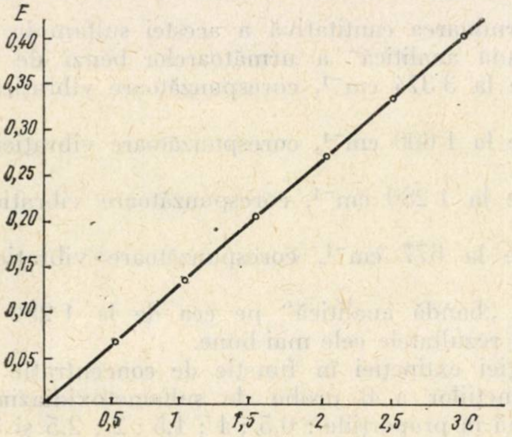


Fig. 4

În tabelul III sînt prezentate rezultatele obţinute la determinarea cantitativă a acestor 6 probe, iar calculul statistic prin metoda regresiei în tabelul IV.

Valoarea coeficientului de corelaţie r= 0,99, foarte apropiată de 1, demonstrează dependenţa liniară dintre extincţie şi concentraţie.

Rezultatele prezentate în tabelul III, precum şi calculul statistic arată că această metodă se poate aplica la sulfametoxidiazină, este reproductibilă şi cu erori destul de mici.

Tabelul III

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (g)	Extincţia E	Cantitatea găsită		Eroarea faţă de M
			g	%	
1	0,1126	0,194	0,1136	100,89	+1,06
2	0,1541	0,275	0,1532	99,41	−0,42
3	0,1912	0,346	0,1925	100,68	+0,85
4	0,2204	0,394	0,2189	99,32	−0,50
5	0,2536	0,453	0,2517	99,21	−0,62
6	0,2967	0,531	0,2952	99,49	−0,34

M = 99,83

Tabelul IV

Nr. crt.	Sulfametoxidiazina (g) X_1	Extincţia Y_1	X_1^2	Y_1^2	X_1Y_1	$X_1 + Y_1$	$(X_1 + Y_1)^2$
1	0,1126	0,194	0,01268	0,03764	0,02184	0,3066	0,09400
2	0,1541	0,275	0,02375	0,07562	0,04238	0,4291	0,18413
3	0,1912	0,346	0,03656	0,11972	0,06615	0,5372	0,28658
4	0,2204	0,394	0,04858	0,15524	0,08684	0,6144	0,37749
5	0,2536	0,453	0,06431	0,20521	0,11487	0,7066	0,49928
6	0,2967	0,531	0,08803	0,28196	0,15755	0,8277	0,68509
Total	1,2286	2,193	0,27391	0,87539	0,48954	3,4216	2,12657

$\overline{X} = 0,20476$ $\overline{Y} = 0,36550$ $\sigma_x = 0,06104$ $\sigma_y = 0,11094$ $r = 0,99$

3. Determinarea cantitativă a sulfadimetoxinei

La această sulfamidă am încercat utilizarea ca „bandă analitică" a uneia din următoarele benzi de absorbţie în infraroşu:

— banda de la 3 374 cm^{-1}, corespunzătoare vibraţiei de valenţă a grupării NH_2;

— banda de la 1 600 cm^{-1}, corespunzătoare vibraţiei de valenţă a grupării C—C;

— banda de la 680 cm^{-1}, corespunzătoare vibraţiei de deformaţie a grupării C—C.

Dintre acestea am ales ca „bandă analitică" pe aceea de la 3 374 cm^{-1}, cu care am obţinut cele mai bune rezultate.

Alcătuirea curbei etalon la această sulfamidă am realizat-o prin determinarea extincţiilor unor probe de substanţă pură, dizolvate în acetonă în proporţie: 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1 şi 1,2%, utilizînd cuva de 0,27 mm.

În fig. 5 este prezentată banda de absorbţie de la 3 374 cm^{-1}, înregistrată la cele 6 probe de sulfadimetoxină substanţă pură.

Valorile extincţiilor specifice la cele 6 probe de sulfadimetoxină, substanţă pură: 11,852; 11,944; 12,037; 12,083; 11,963 şi 12,037, fiind destul

de apropiate, s-a putut calcula extincţia specifică medie K_3, care s-a uilizat la calcule :

$$K_3 = \frac{\sum K}{6} = 11,986.$$

În fig. 6 este prezentată curba variaţiei extincţiei în funcţie de concentraţie.

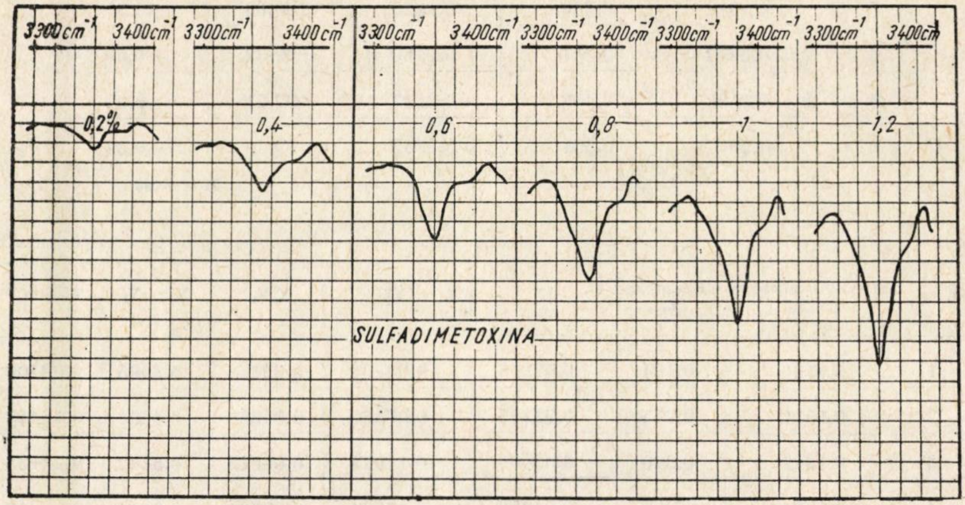


Fig. 5

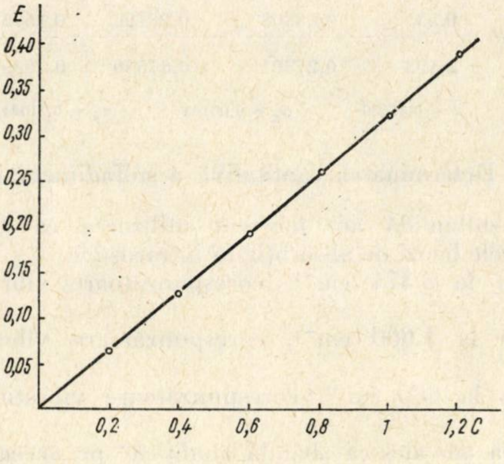


Fig. 6

Pentru dozarea sulfadimetoxinei, s-au determinat extincţiile unui număr de 6 probe de substanţă de analizat, cîntărite la balanţa analitică şi dizolvate în acetonă la balon cotat de 10 ml, utilizînd banda de absorbţie de la 3 374 cm^{-1}. Pentru determinarea extincţiilor probelor respective, s-a utilizat cuva de 0,27 mm, iar la calcule s-a folosit valoarea extincţiei specifice mediei $K_3 = 11,986$.

Rezultatele obținute la determinarea cantitativă a acestei sulfamide, precum și calculul statistic prin metoda regresiei sînt prezentate în tabelele V și VI.

Coeficientul de corelație calculat r = 0,99 are o valoare foarte apropiată de 1, ceea ce arată dependența liniară a extincției de concentrație.

Tabelul V

Nr. crt.	Cantitatea de substanță luată în lucru (g)	Extincția E	Cantitatea găsită g	Cantitatea găsită %	Eroarea față de M
1	0,0525	0,168	0,0519	98,86	−0,89
2	0,0682	0,219	0,0677	99,26	−0,49
3	0,0816	0,265	0,0819	100,37	+0,62
4	0,0954	0,308	0,0952	99,79	+0,04
5	0,1071	0,347	0,1072	100,09	+0,34
6	0,1147	0,372	0,1149	100,17	+0,42

M = 99,75

Tabelul VI

Nr. crt.	Sulfadimetoxina (g) X_1	Extincția Y_1	X_1^2	Y_1^2	X_1Y_1	$X_1 + Y_1$	$(X_1 + Y_1)^2$
1	0,0525	0,168	0,00276	0,02822	0,00882	0,2205	0,04862
2	0,0682	0,219	0,00456	0,04796	0,01493	0,2872	0,08248
3	0,0816	0,265	0,00666	0,07022	0,02162	0,3466	0,12013
4	0,0954	0,308	0,00910	0,09486	0,02938	0,4034	0,16273
5	0,1071	0,347	0,01147	0,12041	0,03716	0,4541	0,20621
6	0,1147	0,372	0,01316	0,13838	0,04267	0,4867	0,23688
Total	0,5195	1,679	0,04780	0,50005	0,15458	2,1985	0,85705

$\overline{X} = 0{,}08658$ $\overline{Y} = 0{,}27983$ $\sigma_x = 0{,}02170$ $\sigma_y = 0{,}07099$ $r = 0{,}99$

Rezultatele obținute la determinarea probelor, precum și calculul statistic arată că metoda propusă de noi se poate aplica și la această sulfamidă, este reproductibilă cu erori destul de mici.

CONCLUZII

În această lucrare ne-am străduit să aplicăm spectrofotometria în infraroșu la determinarea cantitativă a unor substanțe din clasa sulfamide.

Prepararea probelor am realizat-o solubilizînd sulfamidele în acetonă, solventul cel mai convenabil pentru aceste substanțe.

Alegerea benzilor de absorbție, care să fie utilizate ca „benzi analitice“, s-a făcut ținînd seama ca acestea să aibă forma, intensitatea și densitatea

optică cele mai potrivite pentru a putea fi uşor şi exact măsurate. Rezultatele obţinute de noi arată că această alegere a benzilor analitice a fost bine făcută.

Forma curbelor etalon ale substanţelor solubilizate în acetonă demonstrează că legea Lambert-Beer se verifică în domeniile concentraţiei alese, iar valorile extincţiilor specifice foarte apropiate, au permis utilizarea la calcule a extincţiilor specifice medii (K_1—K_3).

Determinările efectuate arată că cele trei sulfamide luate în studiu pot fi dozate prin spectrofotometria în infraroşu, dacă se respectă condiţiile de lucru fixate pentru fiecare în parte.

Rezultatele determinărilor şi calculele statistice au arătat că metoda propusă de noi este destul de exactă şi reproductibilă cu erori mici, în limitele erorilor admise de farmacopee la dozarea acestor substanţe prin metode chimice.

BIBLIOGRAFIE

1. BALOESCU C. — Spectrofotometria în infraroşu aplicată la analiza medicamentelor, Practica farmaceutică, vol. III, 1970, 15.

2. NAOBUMI O., TAKEDA H., MIYAZAKY K. — *Ya Kugaku Zasshi*, 1967, 87, 7, 875, (*Chem. Abstr.*, 1967, 67, 18, 849346).

3. BOSSCHE VAN DEN W., LEENHEER DE A. — Kongr. Pharm. Wiss., Original Mitte 23, Muenster, 1963.

4. NAGASE Y., BALEA S., TERAHARA A., SUZUKI M. — *Yakka Daiagaku Kenkyunenpu*, 1960, 10, 1, 4. (*Chem. Abstr.*, 1962, 56, 2515 c).

5. IONESCU M., PANEA I. — Studia Universitatis „Babeş-Bolyai", series chemia. 1965, fasc. 1, 11.

6. MODY S. M., NAIK R. N. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, 52, 201 (*Chim. Abstr.*, 1963, 58, 10042 c).

7. BALOESCU C. — Spectrele în I.R. ale unor substanţe din clasa sulfamide, *Farmacia, (Buc.)*, 1971, *XX*, 3, 151.

8. BATUNER L. M., POZIN M. E. — Metode matematice în tehnică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1956.

9. STEINBACH M. — Prelucrarea statistică în medicină şi biologie, Ed. Acad. R.S.R., 1961.

Articol intrat în redacţie la 3.IX.1971

Indicele de clasificare : 615.778.25—015.35 : 545.822

RÉSUMÉ

C. Baloesco — LA SPECTROPHOTOMÉTRIE EN INFRA-ROUGE APPLIQUÉE À LA DÉTERMINATION QUANTITATIVE DES SULFAMIDES. NOTE I. LE DOSAGE DE LA SULFANILAMIDE, SULFAMÉTHOXYDIAZINE ET SULFADIMÉTHOXYNE

On établit une méthode spectrophotométrique en infra-rouge pour la détermination quantitative de la sulfanilamide, sulfaméthoxydiazine et sulfadiméthoxyne. On présente minutieusement les conditions de travail et les résultats des déterminations.

Ces résultats démontrent la possibilité d'appliquer la spectrophotométrie en infrarouge au dosage de ces sulfamides. La méthode proposée y est assez exacte et reproductible à de petites erreurs près, dans les limites des erreurs admises par les pharmacopées pour le dosage de ces substances moyennant des méthodes chimiques.

ZUSAMMENFASSUNG

C. Baloescu — SPEKTROPHOTOMETRIE IN INFRAROTEN LICHT ZUR QUANTITATIVEN BESTIMMUNG DER SULFONAMIDE. I. MITTEILUNG. DOSIERUNG. VON SULFANYLAMID, SULFAMETOXIDIAZIN UND SULFADIMETOXIN

Man bestimmt eine spektrophotometrische Methode im infraroten Licht zur quantitativen Bestimmung von Sulfanylamid, Sulfametoxidiazin und Sulfadimetoxin, wobei die Arbeitsbedingungen und die erhaltenen Ergebnisse genau beschrieben werden.

Diese Ergebnisse beweisen die Möglichkeit der Anwendung der Spektrophotometrie im infraroten Licht zur Dosierung dieser Sulfamide. Die vorgeschlagene Methode ist sehr genau, kann leicht nachgemacht werden und die Irrtümer sind im Rahmen der von der Pharmakopoe zugelassen Fehlergrenzen für die Dosierung dieser Substanzen durch chemische Methoden.

SUMMARY

C. Baloescu — INFRA-RED SPECTROPHOTOMETRY APPLIED TO THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF SULPHONAMIDES. NOTE I. DOSAGE OF SULPHANILAMIDE, SULPHAMETHOXYDAZINE AND OF SULPHADIMETOXYNE

An infrared spectrophotometric method is established for the quantitative determination of sulphanilamine, of sulphatmetoxydiazine and of sulphadimetoxyne. The working conditions are presented in detail, as well as the results of the determinations. These results demonstrate the possibility to apply infra-red spectrophotometry to the dosage of these sulphamides. The method is sufficiently precise and reproducible. The errors are small, within the limits tolerated in the pharmacopea for the dosage of these substances by chemical methods.

РЕЗЮМЕ

К. Балоеску — СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ В ИНФРАКРАСНЫХ ЛУЧАХ ПРИМЕНЯЕМАЯ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУЛЬФАМИДОВ. СООБЩЕНИЕ I. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУЛЬФАНИЛАМИДА, СУЛЬФАМЕТАКСИДИАЗИНА И СУЛЬФАДИМЕТОКСИНА

Авторы разработал спектрофотометрический метод в инфракрасных лучах для количественного определения сульфаниламида, сульфаметоксидиазина и сульфамидиметоксина. Подробно излагаются условия работы и результаты произведенных определений.

Эти результаты доказывают возможность применения спектрофотометрии в инфракрасных лучах при количественном определений этих сульфамидов.

Предлагаемый метод является достаточно точным и он воспроизводится с небольшими поправками в пределах поправок опускаемых фармакопеей при количественных определениях этих препаратов при помощи химических методов.

REFERAT

ACȚIUNEA COMPUSULUI ET 495 [PIRIMIDIL-2″1-(METILENDIOXI-3′,4′-BENZIL) -4-PIPERAZINĂ] ASUPRA CIRCULAȚIEI MUSCULARE ȘI CUTANATE LA CÎINE NARCOTIZAT, **M. Laubie, H. Schmitt, M. Drouillat, M. Roblin**, Arch. int. Pharmacodyn., 1971, 189, 1, 175—182

Studii preliminare asupra activității farmacodinamice a compusului ET 495 au relevat efectul vasodilatator marcat produs la cîine.

În continuare autorii cercetează acțiunea asupra debitului din femurală ca și a celui din safenă, cu un dispozitiv electromagnetic, lucrînd pe cîini narcotizați cu nembutal

(30 mg/kilocorp). Circulaţia colaterală se determină după ligaturarea arterei femurale cu înregistrarea rezistenţei arteriale colaterale.

Pentru determinarea rezistenţei segmentare la nivelul circulaţiei musculare se măsoară presiunea retrogradă într-o arteră aferentă şi într-o venă eferentă, iar debitul sanguin cu dispozitivul electromagnetic.

ET 495 se administrează i.v. în doze 0,04—0,2 mg/kilocorp, el produce uşoare modificări în debitul sanguin din artera safenă, creşte circulaţia în ţesutul muscular şi diminuă rezistenţa vasculară. Se mai constată creşterea debitului venos după ocluzia arterei, modificări puţin marcate a presiunii venoase retrograde şi nu apar variaţii ale debitului sanguin cutanat.

Elena Cristea

STUDII ASUPRA ACTIVITĂŢII MUCOLITICE A DITIOTREITOLULUI, N-ACETILCISTEINEI ŞI L-CISTEINEI IN VITRO PE MUCUSUL CĂILOR RESPIRATORII UMANE ŞI IN VIVO ASUPRA VITEZEI DE ELIMINARE A MUCUSULUI DUPĂ APLICAREA PE TRAHEEA ŞOBOLANILOR, J. E. Lightowler, N. M. Lightowler, Arch. int. Pharmacodyn., 1971, *189*, 1, 53—58.

Mucusul din căile respiratorii poate fi de două feluri : purulent şi mucoid. În cazul unui mucus purulent se întrebuinţează antibiotice, dar ele nu influenţează viscozitatea şi cantitatea lui.

O cale pentru a reduce viscozitatea mucusului este de a desface cît mai multe din legăturile disulfură care se află în structura componentelor lui.

N-acetilcisteina are acţiune intensă ca mucolitic şi de aici autorii s-au inspirat în abordarea studiului lor referitor la ditiotreitol sau reactivul Cleland. Denumirea a fost dată în urma cercetărilor lui Cleland, care arată că ditiotreitolul este un compus care reduce cantitativ grupările disulfură şi menţine monotioli în formă redusă, datorită potenţialului redox coborît.

Se studiază acţiunea mucolitică a ditiotreitolului, *in vitro* şi *in vivo,* în comparaţie cu N-acetilcisteina şi l-cisteina.

Asupra mucusului recoltat din căile respiratorii umane, cel mai activ a fost ditiotreitolul, care la concentraţia de 0,01 M scade marcat viscozitatea în primele 15 minute şi produce lichefierea mucusului în 30 de minute. În aceleaşi condiţii, la doze echimoleculare, substanţele etalon sînt mai puţin active.

Pentru determinările *in vivo* se lucrează pe şobolani narcotizaţi, la care se deschide traheea şi se măsoară distanţa parcursă de mucus (în care se află o mică cantitate de cărbune) în absenţa sau după administrarea locală a microcantităţii de soluţie de cercetat.

Ditiotreitolul în doză de 0,5 M produce un efect similar asupra vitezei de deplasare a mucusului cu l-cisteina în doză de 2 M şi superior celui dat de N-acetilcisteina în doză de 2 M.

În concluzie, ditiotreitolul este un agent mucolitic a cărui activitate este de circa 10 ori mai intensă decît a l-cisteinei şi a N-acetilcisteinei.

Elena Cristea

Cercetări privind influența exercitată de 2-(p-toluen sulfonamido)-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli asupra activității glucozo-6-fosfatazice din ficatul de șobolan

D. Oțeleanu, Matilda Rosetti, Maria Agnes Dimitriu

Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

În cadrul lucrării a fost cercetată o serie de 9 produși din clasa 2-(p-toluen sulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor asupra activității glucozo-6-fosfatazei din ficatul de șobolan adult.

Substanțele investigate exercită o acțiune inhibitoare asupra activității glucozo-6-fosfatazice din ficat, intensitatea acestei acțiuni fiind în funcție de concentrația substanței active în sistemul de reacție, precum și de natura radicalului substituit la funcția tiolică a 2-(p-toluen-sulfon-amido)-5-mercapto-1,3,4,-tiadiazolului.

Din datele obținute se apreciază ca inhibiția directă a activității glucozo-6-fosfatazice ar putea constitui un element considerabil în mecanismul de acțiune al anumitor sulfamide hipoglicemiante.

Șobolan	*Tiozine*
Glucozo-6-fosfatază	*2-(p-toluen sulfonamido)-5-R-mercapto-*
Hepar	*1,3,4-tiadiozoli*

Glucozo-6-fosfatul constituie o placă turnantă a metabolismului glucidic. Pornind de la acest compus, glucoza poate lua calea de degradare anaerobă prin secvența Embden-Mayerhof-Parnas, calea de degradare aerobă prin intermediul ciclului acizilor tricarboxilici, calea de degradare a șuntului pentozofosfat. Pornind tot de la glucozo-6-fosfat, glucoza mai poate fi stocată, îndeosebi în ficat, sub formă de glicogen, sau poate fi eliberată ca atare, constituind glucoza liberă, circulantă.

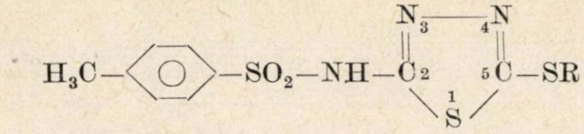
Concentrația glucozo-6-fosfatului în celulă este rezultatul echilibrului care se stabilește între procesele formatoare de glucozo-6-fosfat, constînd din fosforilarea glucozei de către ATP sub acțiunea catalitică a hexochinazei și procesele hidrolitice, care duc la eliberare de fosfat și glucoză liberă, catalizate de glucozo-6-fosfatază.

Se admite că insulina, hormonul regulator prin excelență al metabolismului glucidic, își exercită acțiunea și prin intermediul celor două sisteme enzimatice hexochinazic și glucozo-6-fosfatazic, activînd pe primul și inhibînd parțial pe al doilea.

O comportare similară se observă și la sulfamidele hipoglicemiante, pentru care se considera însă că mecanismul major de acțiune constă din accelerarea procesului de eliberare a insulinei din depozitele pancreatice.

Întrucît alți autori admit și existența unei influențe directe exercitate de hipoglicemiantele de tip sulfamidic asupra reacției hexochinazice și a celei glucozo-6-fosfatazice, ne-am propus să cercetăm pentru o serie de compuși

din seria 2-(p-toluensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor, preparaţi de noi, modul în care aceştia modifică *in vitro*, activitatea glucozo-6-fosfatazei. Formula generală a acestor compuşi este următoarea :



Am luat în lucru următorii compuşi, întrucît solubilitatea mai mare în mediu slab alcalin facilita determinarea lor în laborator :

I : 2-(p-toluensulfonamido)-5-n.propilmercapto-1,3,4 tiadiazol ;
II : 2-(p-toluensulfonamido)-5-izopropilmercapto-1,3,4 tiadiazol ;
III : 2-(p-toluensulfonamido)-5-n.butilmercapto-1,3,4-tiadiazol ;
IV : 2-(p-toluensulfonamido)-5-izobutilmercapto-1,3,4-tiadiazol ;
V : 2-(p-toluensulfonamido)-5-n.amilmercapto-1,3,4-tiadiazol ;
VI : 2-(p-toluensulfonamido)-5-izoamilmercapto-1,3,4-tiadiazol ;
VII : 2-(p-toluensulfonamido)-5-n.octilmercapto-1,3,4-tiadiazol ;
VIII : 2-(p-toluensulfonamido)-5-benzilmercapto-1,3,4-tiadiazol ;
IX : 2-(p-toluensulfonamido)-5-benzoilmercapto-1,3,4-tiadiazol.

Am început investigaţiile cu produsul care are radicalul n.propil, bazaţi pe datele din literatură care arată că produşii cu hidrogen sau cu radicali cu 1—2 atomi de carbon în poziţia 5 a nucleului 1,3,4-tiadiazolic sînt inactivi (Bänder, Pfeiffer, Ruschig şi colab.) cît şi pe faptul că aceştia sînt, după cum s-a mai amintit, mai puţin solubili.

MATERIALE ŞI METODE

Experienţele au fost făcute pe şobolani albi, Wistar masculi, adulţi, în greutate de 130—150 g.

Animalele au fost sacrificate prin decapitare şi li s-a prelevat ficatul. S-a omogenizat 250 mg ţesut hepatic cu 9,75 ml tampon citrat 0,1 M pH = 6,5, într-un omogenizator tip Potter-Elvehjem şi s-a filtrat prin tifon. Omogenatul conţinea 2,5 mg ţesut hepatic la 0,1 ml.

Substanţele cercetate au fost dizolvate la cald în soluţie de tampon citrat, preparîndu-se o serie de diluţii corespunzătoare următoarelor concentraţii calculate în raport cu cantitatea de ţesut luată în lucru : 0,1 g⁰/₀ ; 0,05 g⁰/₀ ; 0,01 g⁰/₀ ; 0,001 g⁰/₀.

DETERMINAREA ACTIVITĂŢII GLUCOZO-6-FOSFATAZEI

Pentru determinarea activităţii glucozo-6-fosfatazei sub influenţa compuşilor studiaţi, s-a utilizat metoda Swanson, modificată de Bergmeyer. S-a procedat în felul următor :

Probe conţinînd 0,2 ml omogenat filtrat au fost puse în contact cu 0,2 ml soluţii de concentraţii variate ale produşilor experimentaţi. Au fost puse la ultratermostat la 37°, unde au fost menţinute timp de 30 de minute sub agitare. După această perioadă s-a adăugat 0,1 ml glucozo-6-fosfat, menţinînd încă 15 minute la ultratermostat, pentru ca hidroliza substratului să poată avea loc. Reacţia a fost stocată după 15 minute, prin adăugarea a 1,7 ml acid tricloracetic 10⁰/₀.

După adăugarea acidului tricloracetic 10⁰/₀, eprubetele s-au centrifugat şi în supernatantul clar s-a determinat fosfatul.

DETERMINAREA FOSFATULUI

Conţinutul în fosfat al supernatantului, a fost determinat fotometric prin metoda Fiske şi Subarrow, citirile făcîndu-se cu un spectrofotometru Spekol, la lungimea de undă 660 mμ.

Concomitent s-au preparat probe de control şi probe standard, conform indicaţiilor tehnicii Swanson, modificată de Bergmeyer, pe care am aplicat-o. Calculele s-au făcut după indicaţiile aceleiaşi tehnici.

REZULTATE

Cercetîndu-se influenţa exercitată de 2-(p-toluensulfonamido)-5-n.propil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii glucozo-6-fosfatazei hepatice s-au obţinut datele indicate în tabelul I şi reprezentate grafic în fig. 1.

Tabelul I

Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido)-5-n. propilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei

Concentraţia substanţei active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
μ moli p/0,01 g ţesut/ 15 minute	1,9	1,9	1,9	1,7	1,5
σ (deviaţia standard)	±0,08	±0,11	±0,1	±0,09	±0,08

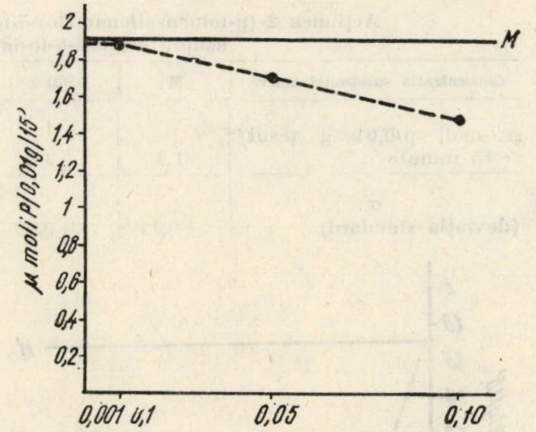


Fig. 1. — Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido)-5-n.propil-mercapto-1,3,4-tiadiazol, asupra glucozo-6-fosfatazei.

Din datele obţinute reiese că sub acţiunea produsului studiat în interval de 15 minute, enzima pierde pînă la 20% din activitatea sa.

Cercetîndu-se influenţa exercitată de 2-(p-toluensulfonamido)-5-izopropil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii glucozo-6-fosfatazei hepatice, s-au obţinut datele indicate în tabelul II şi reprezentate grafic în fig. 2.

Tabelul II

Acţiunea 5-(p-toluensulfonamido)-5-izo-propil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice

Concentraţia substanţei active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
μ moli p/0,01 g ţesut/ 15 minute	1,9	1,9	1,9	1,5	1,1
σ (deviaţia standard)	±0,07	±0,13	±0,08	±0,09	±0,12

Din aceste date reiese că sub acţiunea acestui produs, în intervalul de 15 minute, enzima a pierdut pînă la aproximativ 40% din activitatea sa.

Cercetînd influenţa exercitată de 2-(p-toluensulfonamido)-5-n. butil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii glucozo-6-fosfatazei hepatice, s-au obţinut rezultatele indicate în tabelul III şi reprezentate grafic în fig. 3.

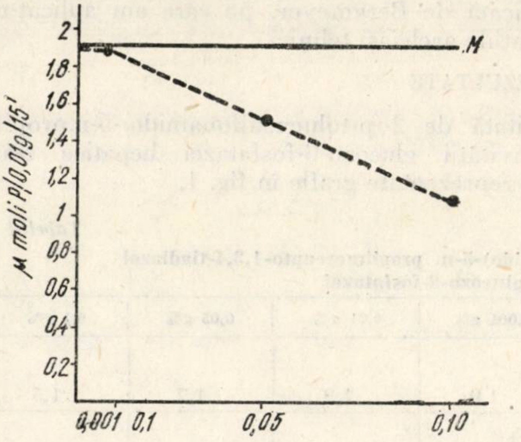


Fig. 2. — Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido)-5-n.propil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice.

Tabelul III

Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido)-5-n. butil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice

Concentraţia substanţei active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
μ moli p/0,01 g ţesut/ 15 minute	1,7	1,7	1,2	0,7	0,3
σ (deviaţia standard)	±0,11	±0,09	±0,08	±0,04	±0,04

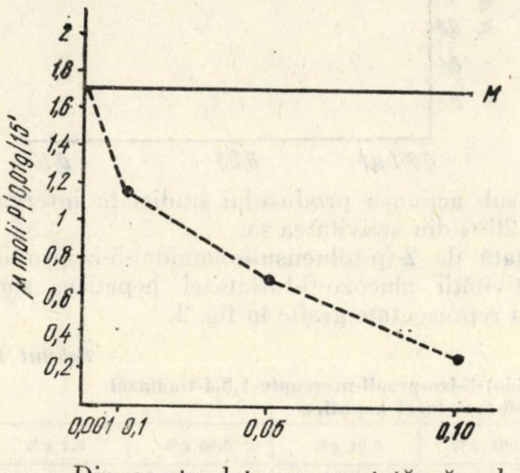


Fig. 3. — Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido)-5-n.butil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice.

Din aceste date se constată că sub acţiunea produsului studiat, enzima a pierdut în condiţiile experienţelor descrise, pînă la 80% din activitatea sa.

Urmărind influenţa exercitată de produsul 2-(p-toluensulfonamido)-5-izo. bultimercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii glucozo-6-fosfatazei hepatice s-au obţinut datele indicate în tabelul IV şi reprezentate grafic în fig. 4.

Tabelul IV

Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido)-5-izo. butil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice

Concentraţia substanţei active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
µ moli p/0,01 g ţesut/ 15 minute	1,9	1,9	1,7	1,1	0,5
σ (deviaţia standard)	±0,07	±0,09	±0,1	±0,09	±0,03

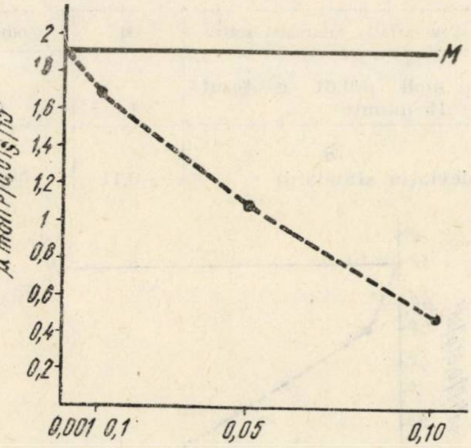


Fig. 4. — Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido)-5-n.izo.butil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice.

Sub influenţa produsului studiat, enzima a pierdut în condiţiile descrise aproximativ 40% din activitate.

Studiind influenţa exercitată de 2-(p-toluensulfonamido)-5-n.amilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii glucozo-6-fosfatazei hepatice s-au obţinut rezultatele menţionate în tabelul V şi reprezentate grafic în fig. 5.

Tabelul V

Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido)-5-n. amilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice

Concentraţia substanţei active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
µ moli p/0,01 g ţesut/ 15 minute	1,9	1,9	1,7	1,1	0,3
σ (deviaţia standard)	±0,10	±0,11	±0,09	±0,09	±0,04

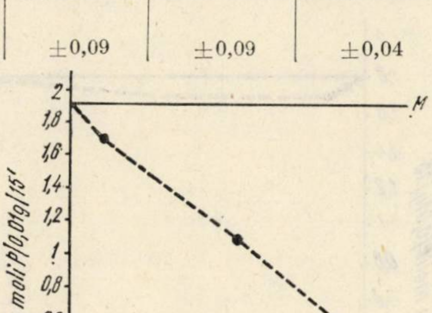


Fig. 5. — Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido)-5-n. amilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice.

Din aceste date, rezultă că sub influenţa produsului studiat, enzima a pierdut în condiţiile experimentelor descrise, aproximativ 80% din activitate.

Urmărind influenţa exercitată de 2-(p-toluensulfonamido)-5-izoamilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii glucozo-6-fosfatazei hepatice, s-au obţinut datele prezentate în tabelul VI şi reprezentate în fig. 6.

Tabelul VI

Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido)-5-izo. amilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice

Concentraţia substanţei active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
μ moli p/0,01 g ţesut/ 15 minute	1,8	1,8	1,4	0,9	0,3
σ deviaţia standard)	±0,11	±0,05	±0,07	±0,062	±0,04

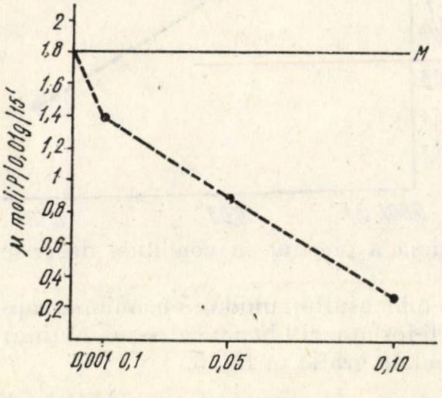


Fig. 6. — Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido)-5-izo.amilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice.

Din datele expuse rezultă că sub acţiunea acestui produs, enzima a pierdut în 15 minute aproximativ 80% din activitate.

Cercetînd influenţa exercitată de 2-(p-toulensulfonamido)-5-n.octilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii glucozo-6-fosfatazei hepatice, s-au obţinut datele prezentate în tabelul VII şi reprezentate grafic în fig. 7.

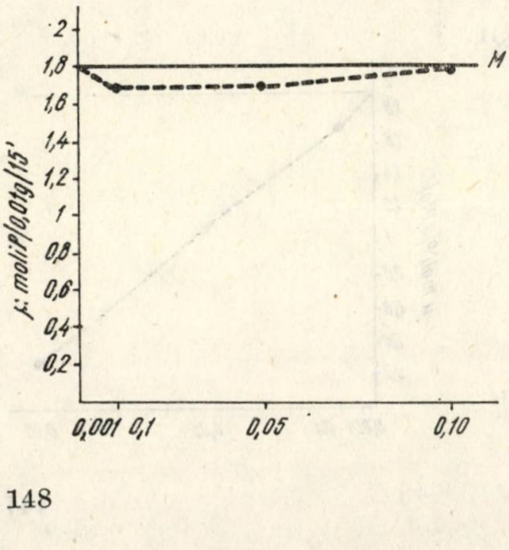


Fig. 7. — Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido-5-n.octilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice.

Tabelul VII

Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido)-5-n-octilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice

Concentraţia substanţei active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
μ moli p/0,01 g ţesut/ 15 minute	1,8	1,8	1,7	1,7	1,8
σ (deviaţia standard)	±0,11	±0,10	±0,09	±0,09	±0,12

Din cele de mai sus rezultă că produsul investigat nu exercită o influenţă semnificativă asupra activităţii enzimei investigate.

Urmărind influenţa exercitată de 2-(p-toluensulfonamido)-5-benzilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra aceleiaşi enzime, s-au obţinut datele prezentate în tabelul VIII şi reprezentate grafic în fig. 8.

Tabelul VIII

Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido)-5-benzil-mercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice

Concentraţia substanţei active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
μ moli p/0,01 g ţesut/ 15 minute	1,8	1,8	1,8	1,7	1,5
σ (deviaţia standard)	±0,11	±0,11	±0,13	±0,10	±0,12

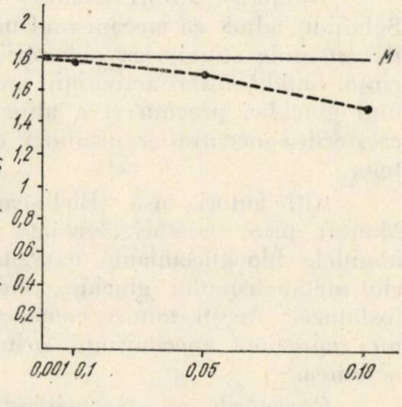


Fig. 8. — Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido)-5-benzilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice.

Din cele de mai sus rezultă că produsul investigat nu exercită decît o influenţă redusă asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice, determinînd o inhibiţie de numai 15% din activitatea iniţială.

Urmărind influenţa exercitată de 2-(p-toluensulfonamido)-5-benzoilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra activităţii glucozo-6-fosfatazei, s-au obţinut datele prezentate în tabelul IX şi reprezentate grafic în fig. 9.

După cum se constată, produsul investigat nu exercită o influenţă semnificativă asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice.

Tabelul IX

Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido)-5-benzoilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice

Concentraţia substanţei active	M	0,001 g%	0,01 g%	0,05 g%	0,1 g%
μ moli p/0,01 g ţesut/ 15 minute	1,8	1,7	1,8	1,7	1,7
σ (deviaţia standard)	±0,11	±0,07	±0,09	±0,06	±0,11

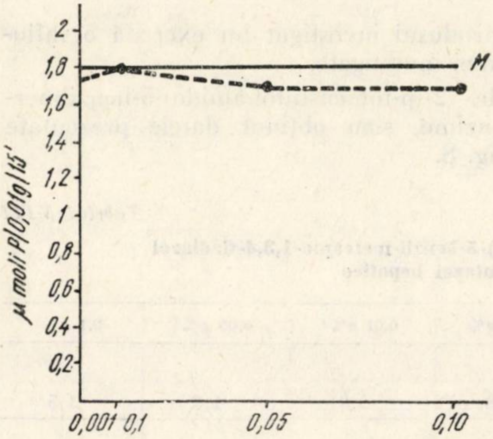


Fig. 9. — Acţiunea 2-(p-toluensulfonamido)-5-benzoilmercapto-1,3,4-tiadiazol asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice.

DISCUŢII

Numeroşi autori (Bänder, Campbell, Hirsch, Levine, Pfeiffer, Ruschig, Schmidt) admit că mecanismul major de acţiune a sulfamidelor hipoglicemiante îl constituie stimularea eliberării insulinei din insulele Langerhans. În consecinţă, modificările activităţii anumitor enzime importante pentru metabolismul glucidic, precum şi a altor parametri biologici sînt rezultate directe ale creşterii concentraţiei insulinei circulante active sub influenţa hipoglicemiantelor.

Alţi autori însă (Bîcleşeanu, de Chatelet, Randal, Jasmin, Johnson, Manta), prin cercetări efectuate *in vitro* şi *in vivo* ajung la concluzia că sulfamidele hipoglicemiante exercită şi o acţiune proprie asupra unor enzime ale metabolismului glucidic, îndeosebi determinînd o inhibiţie a glucozo-6-fosfatazei. Aceşti autori consideră că inhibiţia directă a glucozo-6-fosfatazei nu reprezintă mecanismul principal, prin care aceşti compuşi îşi exercită acţiunea.

Cercetările noastre privind influenţa exercitată de o serie de derivaţi de tipul 2-(p-toluensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor asupra activităţii glucozo-6-fosfatazei din ficatul de şobolan au arătat că majoritatea substanţelor studiate exercită un efect inhibitor — mai mult sau mai puţin pronunţat — asupra activităţii glucozo-6-fosfatazei.

Acest efect a fost mai slab la compusul cu radicalul n.propil şi s-a mărit o dată cu creşterea numărului de atomi de carbon din radicali, devenind mai pronunţat la compuşii cu radicali butilici şi amilici, cînd scăderea a atins niveluri cuprinse între 30 şi 80⁰/₀ din activitatea iniţială a enzimei.

Influenţa inhibitorie maximă (80%) au reprezentat compuşii avînd radicalii n. butil şi izoamil.

Aceste rezultate concordă cu datele din literatură (Bänder) care arată că sulfamidele hipoglicemiante pentru a fi active trebuie să conţină în moleculă radicali cu mai mult de 3 atomi de carbon.

Tot în deplină concordanţă cu cercetările recente, experienţele noastre au arătat că activitatea inhibitorie a compuşilor conţinînd peste 6 atomi de carbon în radicali descreşte, pentru ca să dispară complet la compuşii cu radicali cu un număr mai mare de atomi de carbon.

Astfel, în cazul compuşilor investigaţi de noi, produşii conţinînd radicalii n.octil şi benzil nu determină decît variaţii nesemnificative ale activităţii enzimei, produsul cu radicalul benzoil nu prezintă nici un fel de activitate. La aceşti ultimi compuşi, influenţa inhibitorie mai slabă pe care o exercită asupra activităţii enzimei se poate explica prin solubilitatea lor mai redusă, ceea ce constituie un obstacol în exercitarea activităţii biologice normale. În orice caz, trebuie subliniat că derivaţii mai solubili ai seriei au exercitat o acţiune inhibitorie proprie considerabilă asupra activităţii glucozo-6-fosfatazei, această acţiune fiind cu deosebire pronunţată la compuşii care conţin în poziţia 5 radicalii : n.butil-, izo.butil-, n.amil-, izo.amil-.

Considerăm deci că inhibarea activităţii glucozo-6-fosfatazei constituie un element apreciabil în mecanismul de acţiune a sulfamidelor 1,3,4-tiadiazolice studiate.

Această inhibiţie, aşa cum apare evident din datele experimentale, este proporţională cu concentraţia substanţei active în sistemul biologic respectiv.

CONCLUZII

1. S-a cercetat influenţa exercitată de o serie de nouă produşi din clasa 2-(p-toluensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor asupra activităţii glucozo-6-fosfatazei din ficatul de şobolan adult.

2. S-a constatat că substanţele cercetate exercită o acţiune inhibitorie asupra activităţii glucozo-6-fosfatazei hepatice, intensitatea acestei acţiuni fiind în funcţie de concentraţia substanţei active în sistemul de reacţie, precum şi de natura radicalului substituit la funcţia tiolică a 2-(p-toluen sulfonamido)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazolului.

3. Din datele obţinute se apreciază că inhibiţia directă a activităţii glucozo-6-fosfatazei constituie un element considerabil în mecanismul de acţiune a anumitor sulfamide hipoglicemiante.

BIBLIOGRAFIE

1. BÄBDER A. — The Relation ship between Chemical Structure and Hypoglycemic Activity, Oral Hypoglicemic Agents, Pharmacology and Therapeutics, G. D. Campbell, Academic Press, Londra, 1969, 23.
2. BERGMEYER H. V. — Methods of Enzymatic Analysis, Academic Press, New York, 1963.
3. BÎCLEŞEANU C. — Cercetări enzimatice asupra acţiunii medicamentelor antidiabetice, Teză de doctorat, I.M.F. Cluj, 1969.
4. CAMPBELL D. G. — Oral Hypoglicemic Agents, Academic Press, Londra and New York, 1969, 14.
5. DE CHATELET G., RANDAL — Inhibition in vitro of Hepatic Protein Synthesis by Various Oral Hypoglycemiants, *Biochem. J. Pharmacol.*, 1969, *18*, 595—602.
6. HIRSCH CLAUDE — Mecanisme d'action des substances hypoglicemiantes, *Prod. probl. pharm.*, 1963, *18* (9), 419.

7. JASMIN R., JAHNSON N. — Inhibition of Glucose-6-phosphatase Activity by Hypoglicemic 2-benzen-sulfonamido-5-alkil-1,3,4-tiadiazole, *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.*, 1959, *2*, 113.
8. LEVINE R. — On some Biochemical Aspects of Diabetes mellitus, *Amer. J. Med.*, *31*, 1961, 901.
9. MANTA I., BÎCLEŞEANU C. — Contribuţii la controlul enzimatic în tratamentul cu sulfamide hipoglicemiante, Congresul naţional de farmacie, 1968, p. 89.
10. PFEIFFER E. — Einleitung — HB 419, ein neues hochwirksames Antidiabeticum, *Arzneim-Forsch.* (8a), 1969, 1 324.
11. RUSCHIG H., KORGER G., ANMÜLER W., WAGNER H., WEYER R. — Neue peroral wirksame blutzuckersenkende Substanzen, *Arzneim-Forsch.*, 1958, *8*, 448.

Articol intrat în redacţie la 4.VII.1972

Indicele de clasificare : 616.36—008.831—085—092.9

RÉSUMÉ

D. Oţeleanu, Matilda Rosetti, Maria Agnes Dimitriu — RECHERCHES CONCERNANT L'INFLUENCE EXERCÉE PAR LES 2-(P-TOLUÈNE SULPHONAMIDO)-5-R-MERCAPTO-1,3,4-THIADIAZOLS SUR L'ACTIVITÉ GLUCOSO-6-PHOSPHATASIQUE DU FOIE DE RAT

Dans le cadre du travail on a étudié l'influence exercée par une série de 9 produits de la classe 2-(p-toluène sulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazols sur l'activité de la glucose-6-phosphatase provenant du foie de rat adulte.

Les substances investiguées exercent une action inhibitrice sur l'activité glucoso-6-phosphatasique du foie, l'intensité de cette action étant en fonction de la concentration de substance active dans le système de réaction, ainsi que de la nature du radical qui a été substitué à la fonction thiolique du 2-(p-toulène-sulfon-amido)-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol.

On estime — des données obtenues — que l'inhibition directe de l'activité glucoso-6-phosphatasique pourrait constituer un élément considérable dans le mécanisme d'action de certaines sulfamides hypoglycémiantes.

ZUSAMMENFASSUNG

D. Oţeleanu, Matilda Rosetti, Maria Agnes Dimitriu — FORSCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON 2-(P-TOLUEN-SULFONAMID)-5-R-MERCAPTO-1,3,4-THIADIASOL AUF DIE AKTIVITÄT DER GLUKOSE-6-PHOSPHATASE AUS DER RATTENLEBER

In der Arbeit wurde eine Serie von 9 Produkten der 2-(p-Toluen-sulfonamid)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiasolen Klasse auf ihre Wirkung auf Glukose-6-Phosphatase in der Leber von erwachsenen Ratten untersucht.

Die untersuchten Substanzen üben seine hemmende Wirkung auf die Tätigkeit der Glukose-6-Phosphatase in der Leber aus, die Intensität dieser Wirkung ist abhängig von der Konzentration der aktiven Substanz in Reaktionssystem, sowie von der Natur des ersetzten Radikals bei der thiolischen Funktion des 2-(p-toluensulfonamid)-5-mercapto-1,3,4-Thiadiasol.

Aus den erhaltenen Daten schliesst man, dass die direkte Hemmung der Wirkung der Glukose-6-Phosphatase ein nennenswertes Element im Wirkungsmechanismus gewisser hypoglykämiebedingenden Sulfamide darstellen könnte.

SUMMARY

D. Oţeleanu, Matilda Rosetti, Maria Agnes Dimitriu — STUDIES CONCERNING THE INFLUENCE EXERTED BY 2-(P-TOLUENE-SULPHONOAMIDO)-5-R-MERCAPTO-1,3,5-THIADIAZOLES ON THE ACTIVITY OF GLUCOSE-6-PHOSPHATASE FROM THE RAT LIVER

In this study have been investigated 9 compounds from the class of 2-(p-toluene-sulphonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazoles and their effects on the activity of glucose-6-phosphatase of the liver of adult rats. The substances that have been investigated

exert an inhibiting effect on the activity of liver glucose-6-phosphatase the intensity of this effect depending on the concentration of the active substance in the reaction system, as well as on the nature of the radical substituted at the thiolic function of 2-(p-toluene-sulphonamido)-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole. From the data obtained it appears that the direct inhibition of the glucose-6-phosphatase activity could represent an important element in the mechanism of action of some hypoglycaemic sulphonamides.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Матильда Росетти, Мария Агнеса Димитриу — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ВЛИЯНИЯ ОКАЗЫВАЕМОГО 2-(Р-ТОЛУЕН СУЛЬФОНАМИДА)-5-Р-МЕРКАПТО-1,3,4 ДИАЗОЛАМИ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТАЗЫ ПЕЧЕНИ КРЫСЫ

При своих работах авторы исследовали влияние серии состоящей из 9 производных класса 2-(р-толуен сульфонамидо)-5-р-меркапто-1,3,4- тиадиазолом на деятельность глюкозо-6-фосфатазы в печени полово зрелых крыс.

Исследованные производные оказывали тормозящее действие на глюкозо-6-фосфатазу печени, а интенсивность этого действия оказалась зависящей от концентрации активного вещества в реактивной системе, а также и от природы радикала замещенного в тиоловой функции 2-(р-толуен-сульфонамидо)-5-меркапто 1,3,4-тиадиазола

Из полученных данных авторы приходят к выводу, что непосредственное торможение деятельности глюкозо-6-фосфатазы может быть элементом, имеющим значение в механизме действия некоторых гипогликемирующих сульфамидов.

REFERATE

TRATAMENTUL INTOXICAŢIEI EXPERIMENTALE CU NERIUM OLEANDER, **M. Szabuniewicz, J. D. McMrady, B. J. Camp**, Arch. int. Pharmacodyn, 1971, 189, 1, 12—21

Autorii, plecînd de la frecventele cazuri de intoxicaţie cu *Nerium oleander,* îşi propun să cerceteze posibilităţile de tratament folosind medicaţia antidotică uzuală.

Se determină DL_{100} la cîine pentru tinctura din frunze de leandru şi apoi se intoxică animalele cu urmărirea continuă a activităţii cardiace. În momentul apariţiei tahicardiei ventriculare se administrează fie atropină în doze de 0,035—0,070 mg/kilocorp, fie propranolol 0,1—1,1 mg/kilocorp sau se asociază atropina cu propranololul.

Cele mai bune rezultate au fost obţinute la asocierea atropinei în doză medie de 0,046 mg/kilocorp cu propranololul în doză de 0,82 mg/kilocorp, administrate de 2—6 ori în 24 de ore ; în aceste condiţii animalele intoxicate au fost protejate şi li s-a asigurat supravieţuirea.

Elena Cristea

INFLUENŢA HALOPERIDOLULUI ŞI PROMETAZINEI ASUPRA SOMNULUI DAT DE PANTOBARBITAL, **W. F. Green, J. D. Ireson**, Arch. int. Pharmacodyn., 1972, *196*, 1, 112—116

Oakley şi Lautch au arătat că asocierea fenindionei (anticoagulant) cu haloperidolul a fost însoţită de o creştere a acţiunii anticoagulante, care dispare la întreruperea administrării haloperidolului. Astfel de efecte sînt cunoscute pentru unele substanţe care produc inducţie enzimatică.

Medicamentele care stimulează enzimele microzomale produc în cele mai multe cazuri o accelerare a vitezei de metabolizare a unor substanţe şi scurtează durata efectului acestora din urmă.

Kato şi Chiesara studiază metabolismul pentobarbitalului la şobolani pretrataţi cu unele medicamente cu acţiune asupra S.N.C., incluzînd fenaglicodolul, glutetimida, clorpromazina şi chiar pentobarbitalul. Se determină astfel că apare o creştere a metabolismului pentobarbitalului şi o scădere a duratei somnului indus de acest derivat barbituric, care se dezvoltă după 24 de ore de tratament şi atinge un maxim după 48 de ore.

Se cercetează de către autori modul în care pretratamentul cu haloperidol sau prometazină influenţează durata somnului indus de pentobarbital. Determinările efectuate pe şoareci arată că în cazul ambelor substanţe se produce o scădere semnificativă a duratei somnului, ceea ce relevă influenţa pretratamentului asupra enzimelor microzomale, hepatice, a căror activitate este stimulată. Este evidentă şi în cazul asocierii haloperidolului sau prometazinei cu pentobarbitalul, apariţia efectului de inducţie enzimatică.

Elena Cristea

COMPORTAREA ABSORBŢIEI INTESTINALE A TEOFILINEI ADMINISTRATĂ ÎN DIFERITE VEHICULE, L. Diamond, Arch, int. Pharmacodyn., 1970, *185*, 2 246–253

În vederea determinării influenţei vehiculului asupra absorbţiei teofilinei, se folosesc pentru dizolvare: apă distilată, amestec hidroalcoolic, emulsie de tip ulei-apă şi emulsie ulei-apă cu adaos de alcool etilic.

Cercetările se efectuează pe iepuri nenarcotizaţi, la care se recoltează sînge pentru determinări la 15 minute şi la o oră, 3 ore apoi la 5 şi 7 ore după administrarea preparatului respectiv.

Cele mai bune rezultate s-au obţinut cu soluţia hidroalcoolică, la care s-a atins cea mai ridicată concentraţie sanguină în alcaloid (18,8 mcg/ml) la 3 ore, iar la preparatul cu emulsie ulei-apă la 5 ore se găseşte concentraţia sanguină de 12,3 mcg/ml, aceasta este de 12,2 mcg/ml în cazul soluţiei apoase şi de numai 10,8 mcg/ml ser la emulsia ulei-apă cu adaos de alcool.

În următoarele 7 ore, pentru toate preparatele concentraţia în teofilină se menţine în jurul a 5 mcg/ml ser.

Elena Cristea

Unguente cu vitamine liposolubile. Nota II
Cercetări biofarmaceutice asupra resorbției percutane a vitaminei A din unguente *

Adriana Popovici, Viorica Ardeleanu

Disciplina de tehnică farmaceutică (conf. C. Adam),
I.M.F. Tîrgu Mureş

REZUMAT *Se constată prin urmărirea vitaminei A şi dinamica acumulării în ficatul iepurilor, că resorbţia percutanată a oleovitaminei este de 0,14%* *din unguente hidrofile (70%), cu ceruri emulgatoare de 0,11% din lipogel cu colesterol 5% şi de 0,04% din vaselină.*

Vitamina A hidrodispersată se resoarbe în proporţie de 0,70% faţă de cantitatea aplicată, din geluri cu polietilen glicoli.

Vitamina A întreţine integritatea structurală şi capacitatea funcţională a epiteliilor, ceea ce justifică utilizarea intensă a acestei vitamine în terapia locală în procesele de reparare cutanată.

Tulburările cutanate se manifestă tipic prin alterări morfologice şi funcţionale ale celulelor epiteliale, care duc la atrofierea ţesutului epitelial şi keratinizare, ca urmare a deficienţei biosintezei mucopolizaharidelor. Apar epitelii keratinizate, descuamative, polistratificate, mai receptive la infecţii, iar funcţiile glandulare sînt alterate, canalele glandulare obstruate, iar pielea devine uscată prin diminuarea secreţiei sudorale, paralel cu apariţia unor hiperkeratoze foliculare. Hiperkeratinizarea implicînd depunerea de material keratinos în foliculul părului, conduce la atrofia acestuia, cît şi a glandelor sebacee şi sudoripare (4, 12).

Administrarea vitaminei A restabileşte aspectul normal al pielii în afecţiuni ca : boala Darier sau diskeratoza foliculară, pitiriazisul rubropilar, ihtioză, keratoze senile, acnee, ulcerul de gambă, plăgi atone, escare, piodermite etc.

Cercetări numeroase confirmă efectul favorabil al aplicării vitaminei A. Obermayer şi Frost (citaţi de 3) indică utilizarea vitaminei A în keratoze blenoragice, asteatoze, keratoze foliculare şi acnee. Van der Meiren (citat de 21) arată că în tratamentul acneei, pentru medicaţia obişnuită (antiseptice, antibiotice, vitamina A, estrogeni) este eficace un vehicul avînd la bază o emulsie U/A realizată cu ajutorul unui tensioactiv sintetic. Aceasta favori-

---

* Comunicare prezentată la a VI-a Sesiune ştiinţifică a cadrelor didactice, I.M.F. Tîrgu Mureş, decembrie 1969.

zează penetrația transfoliculară printr-o manieră mecanică, deplasînd aerul și keratina care înconjură foliculul pilos.

Aplicarea topică a unguentelor cu ulei de pește, utilă în ulcere cronice, dermatite, nu s-a extins, datorită mirosului dezagreabil. Behrman (citat de 20) recomandă un unguent format din 150 000 U.I. Vitamina A, 50 000 U.I. vitamina D_2, lanolină anhidră 10 g și vaselină hidrofilă la 100 g, în locul aplicării uleiului de pește.

Aplicarea topică a vitaminei A, în cantități mari, după unii autori pare să nu ducă la rezultate semnificative în absorbție (9, 24, 27). Astfel, Flesch (citat de 14, 26) a folosit în *ichtiozis vulgaris,* vitamina A percutan și chiar după o doză foarte mare, nu a observat un nivel ridicat plasmatic, presupunînd că rezultatele bune s-au obținut datorită efectului nespecific asupra epidermei. El constată că aplicarea locală a vitaminei A în concentrație de 1 000 și 5 000 U.I./g a corectat pielea uscată și cu asperități, cauzată prin expunerea la rece sau la detergenți. Acțiunea sa asupra pielii este mai mult locală, datorită legăturilor nesaturate ale vitaminei A, care acționează asupra grupărilor SH din proteinele epidermului. La șobolani, Sobel și Rosenberg remarcă că (citați de 20) după aplicarea orală a vitaminei A, numai 1/7 din cantitatea administrată este utilă. Nu s-a observat o creștere cantitativă a vitaminei, în ficat sau în grăsimile subcutane ale iepurilor după aplicarea a 15 000 U.I./zi, timp de 10 zile. La oameni nu se constată o creștere a vitaminei A în plasma sanguină, în urma aplicării unguentelor conținînd concentrații înalte de vitamine.

După alți autori ca Sobel, Sherman și Bradley (24), absorbția percutanată a vitaminei A prin pielea șobolanilor este posibilă, demonstrînd prin observații histologice că la părțile tratate cu vitamina A la animale carențate, epiteliul s-a îngroșat, după 4 săptămîni a reapărut mitoza și pielea a devenit normală.

Rubin (citat de 14) arată că vitamina A este absorbită la om numai într-un grad mai mic, în timp ce absorbția percutană prin pielea animalelor decurge relativ repede. Se relatează (14, 26) o creștere a concentrației de vitamină A în serul sanguin după ingestia sa, din vehicule apoase, mai însemnată decît din vehicule uleioase.

Popper (citat de 20), comparînd absorbția vitaminei A esterificată cu forma alcoolică, nu observă o diferență semnificativă la nivelul sanguin după administrarea dispersiilor apoase.

Se admite deci că pielea este permeabilă pentru caroteni și vitamina A (4).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Material și metodă

S-au urmărit resorbția percutanată a vitaminei A, cu scopul de a se preciza tipul bazei de unguent care facilitează pasajul transcutan, în funcție de următorii factori :

1. *Resorbția vitaminei A în funcție de tipul bazei de unguent și de natura lipofilă sau hidrofilă a vitaminei A.*

Urmărirea cantitativă a vitaminei A, resorbită percutanat, s-a realizat experimental *in vivo,* pe iepuri (2 000—2 500 g) cărora li s-a aplicat pe

pielea depilată în regiunea dorsală pe o suprafaţă de 5 $\times$ 10 cm^2, următoarele baze de unguent :

Baza A (unguent emulsificant A/U)		*Baza B (unguent emulsificant U/A)*	
Cera alba	2,00 g	*Cera Lanette N*	
Adeps lanae	20,00 g	a) *Na cetylsulfuricum*	10,00 g
Cholesterolum	5,00 g	*Alcohol cetostearilicum*	90,00 g
Vaselinum	20,00 g	b) *Cera Lanette N*	30,00 g
Paraffinum liquidum	28,00 g	*Paraffinum liq.*	20,00 g
Cetaceum	25,00 g	*Vaselinum*	50,00 g
Aqua destillata	20,00 g	c) Baza b)	30,00 g
		Aqua destillata	70,00 g

Baza C.	
Polyoxyaethylenglycolum 4000	22,50 g
Polyoxyaethylenglycolum 400	57,50 g
Polyoxyaethylenglycolum 1540	20,00 g
Aqua destillata	10,00 g
Baza D (gel de hidrocarbură)	
Vaselinum	

În bazele A, B şi D s-a introdus vitamina A, sub formă de soluţie uleioasă, în concentraţie de 3 000 000 U.I.% unguent, iar în baza C s-a introdus vitamina A hidrosolubilă în concentraţie de 300 000 U.I.% unguent.

Unguentele s-au aplicat la interval de 48 de ore, timp de 12 zile (6 ori), în cantitate de 5 g.

Cantitativ, resorbţia percutanată a fost apreciată după modificarea vitaminei A (1, 2, 5, 8, 11, 13, 22), determinată înainte de tratament şi după aplicarea unguentelor, la interval de 2, 4, 8 şi 12 zile, astfel :

Tehnica dozării vitaminei A din sîngele iepurilor

Se recoltează prin puncţie cardiacă cîte 2—3 ml sînge, care se agită 10 minute în cilindru cu dop rodat cu 20 ml alcool. Vitamina A eliberată se extrage cu eter (5—6)ml, se adaugă apă pînă la 30 ml pentru o separare mai netă a stratului eteric, care apoi se aspiră şi se evaporă lichidul rămas în eprubete mici în baie de apă (40°). Reziduul se reia cu 0,50 ml cloroform, se adaugă 3 ml reactiv CARR PRICE (22%), 2 picături anhidridă acetică, adăugată direct în cuva de 1 cm a fotometrului. Se fotometrează la lungimea de undă de 610 mµ în primele 10 pînă la 20 de secunde, citindu-se extincţiile comparativ cu o probă martor preparată în aceleaşi condiţii, dar fără soluţie de analizat.

Comparativ cu vitaminemia A iniţială de 0,0235 $\pm$ 0,003 mg/100 ml sînge, se constată un *pasaj percutanat influenţat în măsură diferită de baza de unguent şi natura vitaminei.* Din cantitatea totală de vitamină A aplicată timp de 12 zile (270 mg) la lotul A, procentul de substanţă resorbită este de 0,11%, la lotul B : 0,14%, la lotul C : 0,70% şi lotul D : 0,04% (tabelul I).

Tabelul I

Dinamica resorbției percutanate a vitaminei A la iepuri

Lotul corespunzător unguentului aplicat	Nr. animalelor	Timpul de aplicare	$\overline{X} \pm \sigma$	Total resorbit % din cantitatea aplicată	t_c	G.L.
A	8	Inițial	0,0235±0,0030	0,11		
		2 zile	0,0860±0,0461		3,7	14
		5 ,,	0,0875±0,0388		4,5	14
		7 ,,	0,1826±0,0993		4,2	14
		9 ,,	0,1157±0,0570		4,3	14
		11 ,,	0,0550±0,4400			
		Total q	5,294.10⁻⁴		3,2	14
B	8	3 zile	0,1300±0,0616	0,14	4,6	14
		6 ,,	0,1216±0,0428		6,5	14
		11 ,,	0,1460±0,0207		7,5	14
		Total q	3,976.10⁻⁴			
C	10	3 zile	0,0405±0,0123	0,70	4,2	18
		6 ,,	0,1252±0,0550		5,6	18
		11 ,,	0,0489±0,0097		8,6	18
		Total q	2,146.10⁻⁴			
D	6	3 zile	0,0294±0,0068	0,04	2.–	10
		5 ,,	0,0457±0,0342		1,4	10
		7 ,,	0,0316±0,0117		1,6	10
		10 ,,	0,0263±0,0127		0,6	10
		Total q	1,330.10⁻⁴			

Legenda : $\overline{x}$ = Valorile medii ale conținutului în vitamina A pe lot (mg/100 ml sînge)
σ = deviația standard
q = 0,01 (prag de semnificație) (P = 99% probabilitate)
t_t = 2,98 ($t_{tabletă}$) ;
t_c = t calculat
G.L. = grade de libertate

Reiese că resorbția vitaminei A liposolubilă a fost favorizată în cea mai mare măsură de unguentul pe bază de lipogeluri (baza A), conținînd 5% colesterol și unguentul hidrofil pe bază de ceară Lanette hidratat 70% (baza B). Rezultate mult mai slabe, dar nu neglijabile, s-au înregistrat prin aplicarea vitaminei A în gel de hidrocarbură (fig. 1).

Cea mai mare cantitate resorbită se înregistrează din baza C : 0,70%, care conține vitamina A hidrosolubilă inclusă în polietilenglicoli și unde resorbția este facilitată de mediul hidrofil.

Din aceste rezultate reiese că vitamina A hidrodispersată manifestă o capacitate de resorbție mai accentuată și mai rapidă decît oleovitamina A. Resorbția oleovitaminei este mai scăzută, dar mai constantă și este favorizată de hidrofilia mediului.

DINAMICA ACUMULĂRII ÎN FICAT A VITAMINEI A DUPĂ TRATAMENT PERCUTAN

Vitamina A existentă, cît și cea depozitată în ficat în urma tratamentului percutan cu vitamina A, timp de 12 zile, a fost determinată prin dozări efectuate asupra martorilor (netratați) și a animalelor de experiență

sacrificate în a 13-a zi a tratamentului. Determinarea s-a făcut cu metoda Carr Price aplicată la țesuturi (5, 8, 11, 13, 22). Comparativ cu lotul martor, care conține 0,0459±0,010 mg vitamina A/1 g ficat, după aplicarea percutanată a celor 4 baze de unguent cu vitamina A, cantitățile medii acumulate în ficat sînt următoarele (tabelul II și fig. 2):

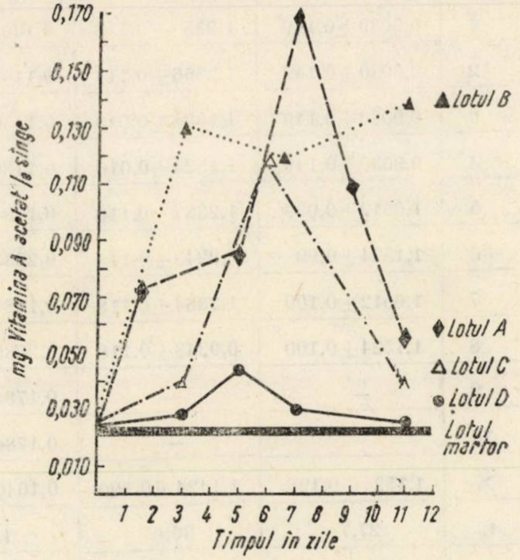


Fig. 1. — Efectul tipului de bază de unguent asupra absorbției percutanate a vitaminei A la iepuri : lotul A — unguent emulsificant A/O cu 5% colesterol ; lotul B — unguent cu ceară Lanette ; lotul C — unguent cu polietilenglicoli ; lotul D — vaselină ; lotul martor — situația înainte de tratament.

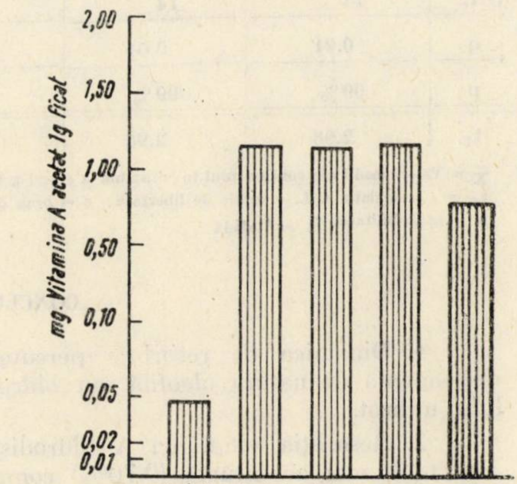


Fig. 2. — Valorile medii ale conținutului în vitamina A (mg/1 g) a ficatului iepurilor, înainte și după aplicarea cutanată a 4 baze de unguent (30 000 U.I. vitamina A/g unguent.

Lotul A = 1,1520 ± 0,1260 mg vitamina A/1 g ficat proaspăt de iepure
Lotul B = 1,1424 ± 0,1003 mg vitamina A/1 g ficat proaspăt de iepure
Lotul C = 1,1640 ± 0,0329 mg vitamina A/1 g ficat proaspăt de iepure
Lotul D = 0,7927 ± 0,0440 mg vitamina A/1 g ficat proaspăt de iepure

Aceste valori confirmă deci resorbția diferită a vitaminei A în funcție de structura fizico-chimică a bazei de unguent.

Tabelul II

Conţinutul de vitamina A din ficatul iepurilor trataţi cu vitamina A

Nr. animalelor	mg vitamina A/1 g ficat				
	Lotul A	Lotul B	Lotul C	Lotul D	Martori
1	0,9030±0,149	1,255 ±0,113	0,1408±0,023	0,7396±0,531	0,0670±0,21
2	0,9030±0,149	1,2556±0,113	0,1408±0,023	0,7396±0,0531	0,0344±0,011
3	0,9030±0,149	1,1524±0,010	0,1139±0,050	0,8469±0,0542	0,0455±0,000
4	0,9030±0,149	1,1524±0,010	0,1139±0,050	0,8469±0,0542	0,0498±0,003
5	1,6512±0,099	1,2384±0,116	0,1784±0,014	0,7740±0,0187	0,0516±0,005
6	1,1524±0,99	0,9243±0,116	0,2085±0,014	0,7740±0,187	0,0344±0,011
7	1,6512±0,100	1,2384±0,118	0,1784±0,044	0,7740±0,0187	0,0498±0,004
8	1,1524±0,100	0,9243±0,118	0,2085±0,044	0,8469±0,0542	0,0344±0,011
9	—	—	0,1784±0,014	—	—
10	—	—	0,1784±0,0144	—	—
$\overline{X}$	1,152 ±0,126	1,1424±0,100	0,1640±0,032	0,7927±0,044	0,0459±0,010
t_c	27,7	36,6	12,00	75,0	
G.L.	14	14	18	14	
q	0,01	0,01	0,01	0,01	
p	99%	99%	99%	99%	
t_t	2,98	2,98	2,88	2,98	

$\overline{X}$ = Valori medii ale conţinutului in vitamina A (mg/1 g ficat)
t_c = t calculat; G.L. = grade de libertate; q = prag de semnificaţie
p = probabilitate; t_t = $t_{tabelă}$

CONCLUZII

1. Dinamica de resorbţie percutanată a vitaminei A este în strînsă dependenţă de natura oleofilă sau hidrofilă a vitaminei şi de natura vehiculului utilizat.

2. Resorbţia vitaminei A hidrodispersate din geluri cu polietilenglicoli este mult mai accentuată (0,70%) comparativ cu resorbţia vitaminei A liposolubile (0,04—0,14%).

3. Unguentele emulsii A/U, conţinînd colesterol 5% şi unguentele emulsii U/A pe baza de ceruri emulgatoare hidratate 70%, favorizează resorbţia vitaminei A liposolubile (0,11—1,14%), comparativ cu vaselina (0,04%).

4. Utilizarea unguentelor cu vitamina A hidrodispersată este indicată pentru un efect prompt, rapid, avînd acţiune imediată, cît şi pentru tratamentul suprafeţelor păroase, după următoarea formulă : PEG 4000 22,50%, PEG 400 57,50%, PEG 1540 20% *Aqua destillata* 10%, palmitat de vitamina A hidrodispersat (fiole) 300 000 U.I.%.

5. Pentru un efect keratoplastic eficace, care necesită o restituție de durată, se recomandă utilizarea unguentelor cu vitamina A liposolubilă (fiole) în concentrație de 30 000 U.I./g unguent incluse în baze emulsificante (baza A sau baza B).

BIBLIOGRAFIE

1. ALTERAŞ L., CAJAL N., COJOCARU I., COMOROŞAN S., IEREMIA T., KONDI V., NATALIA M. — Manual de laborator clinic, Ed. medicală, Bucureşti, 1962.
2. BALINT P. — Klinische Laboratoriums Diagnostik, vol. I, 1962.
3. BROLIO DAI E., POLASEK G., RIGAMONTI S. — Über die Stabilität des Vitamins A in Salben, *Pharm. Acta Helv.*, 1960, *35*, 7, 343—353.
4. CHIOSA L., NEUMAN N. — Vitamine şi antivitamine, Ed. medicală, Bucureşti, 1955.
5. DEVIATNIN V. A. — *Vitaminele* (traducere l. rusă), Moscova, 1948.
6. GARFIELD G. DUNCAN — Bolile metabolismului, vol. I şi II, Ed. medicală, Bucureşti, 1966.
7. ENGELUND A. — Determination of N.D.G.A. Antioxidant in oily Vitamin preparation, *Pharm. Acta Helv.*, 1960, *35*, 6, 284—291.
8. FRAGNER J. — Vitamine, Chemie und Biochemie, 1964.
9. SUSS W. — Puncte de vedere fizico-chimice şi farmacologice la utilizarea substanțelor tensioactive în tehnologia farmaceutică, *Pharm. Zhalle*, 1967, 10, 669.
10. GALEA V., PREDA N., STĂNCULESCU V., GAGIU M., PITEA I. — Modificări provenite prin influența toxică a anilinei experimentale pe şobolani, *Farmacia (Buc.)*, 1962, 8, 471.
11. GLICK D. — Method of Biochemical Analysis, New York, 1958.
12. HEILMEYER L. — Fiziopatologie specială (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1968 ; Ed. Gustav Fischer, Stuttgart.
13. HOPPE-SEYLER — Handbuch der physiologisch und pathologisch chemischen Analyse, vol. II, Ed. Springer, Berlin-Gottingen-Heidelberg, 1955.
14. HARRY R. G. — Modern Cosmetology, vol. I. The Principles and Practice of Modern Cosmetics, Ed. Leonard, Hill, Londra, 1962.
15. LAWIN A. — Formen der Akne und ihre Therapie — Moglichkeiten Fette Seifen, *Anstrich*, 1963, 3, 241.
16. LEHMAN R., DIETERLE J., FISCHER W., AMES S. — Isomerization of Vitamin A in Aqueous Multivitaminos Drop Preparations, *J. Amer. pharm.*, 1960, *49*, 6, 363—365.
17. MACEK J. TH. — The Physical and Chemical Problems inherent in the Formulation of Dosage Forms for New Pharmaceuticals, partea a II-a, *Amer. J. Pharm.*, 1966, *138*, 1, 22—39.
18. MANTA I. — Biochimie medicală, Ed. didactică şi pedagogică Bucureşti, 1965.
19. MARMORI M. G. — Fenomeni ossidativi della vitamina A in veicolo asquoso, Farmaco, *Ed. prat.*, 1961, *XVI*, 6, 270—283.
20. OSOL A., FARRAR G. — The Dispensatory of the United States of America, ed. a 25-a, Ed. J. B. Lippincott, Philadelphia, Montreal, 1955.
21. OSLET I. — Considerations sur les préparations magistrales dermatologique, *J. Pharm. Belg.*, 1966, XXI, 3—4, 163—173.
22. POPOVICI ADRIANA — Contribuții la studiul unor noi formule de unguente de penetrație şi de resorbție cu hormoni şi vitamine. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj, 1969.
23. POPOVICI ADRIANA, ARDELEANU VIORICA — Resorbția vitaminelor A şi D_2 din baze de unguent. Comunicare la a VII-a Sesiune ştiințifică a cadrelor didactice Tîrgu Mureş, 1969.
24. SOBEL A., SHERMAN M., LICHTBLAU J., SNOW S., KRAMER B — *J. Nutr.*, 1948, 35, 225.
25. SORU E. — Biochimie medicală, Ed. medicală, Bucureşti, vol. I, 1959, vol. II — 1963.
26. SZUCS OTTONÉ — Perkutén abszorpció A penetracióés az abszorpcio modja, *Gyogyszerrészet*, 1960, 6, 207.

27. STUDER FREY — *Dermatologica (Basel)*, 1952, 104, 1.
28. TĂNĂSESCU GH., COSTESCU G. — Biochimie medicală. Lucrări practice. Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1966.

Articol intrat în redacţie la 10.II.1972.

Indicele de clasificare : 615.356 A : 615.415.7

REFERAT

ASUPRA HEPATOTOXICITĂŢII CAFEINEI ŞI TEOFILINEI, O. Strubelt, F. Wegener, P. Siegers, Arzneimittel Forsch., 1970, 20, 4, 473—476

Cafeina şi teofilina, administrate la şobolan în doze de 60 şi 100 mg/kilocorp i.p., produc după 2 ore de la injectare modificări ale acizilor graşi liberi, ale acizilor graşi esterificaţi, a colesterolului total şi transaminazelor din ser şi din ficat.

Efectele respective sînt : creşterea de 2—3 ori a acizilor graşi liberi, o ceva mai redusă mărire a acizilor graşi esterificaţi şi colesterolului total ca şi o ridicare a transaminazelor serice, dependentă direct de doză. Lipidele din ficat cresc cu 24% numai după administrarea a 100 mg/kilocorp cafeină sau teofilină, iar la 16 ore apar şi modificări degenerative ale ficatului.

Asupra acţiunii toxice hepatice a tetraclorurii de carbon, cei doi derivaţi purinici cercetaţi nu au nici o influenţă.

Creşterea conţinutului în lipide al ficatului indusă de dozele medii de cafeină şi teofilină pare a nu fi dată de o acţiune toxică la acest nivel, ci se consideră o consecinţă a scăderii capacităţii de efectuare a lipolizei de către ficat.

Elena Cristea

Studiul unor forme farmaceutice preparate cu grăsimi hidrogenate indigene
Nota I

Al. Pastia, Aneta Verbuță, Margareta Ianovici-Buzilă
I.M.F. Iași
N. Pătrașcu, Aneta Adam, Zinica Ionescu
Fabrica de ulei „Unirea", Iași

Prepararea unor medicamente de calitate superioară necesită cunoașterea unui bogat ansamblu de noțiuni teoretice și practice referitoare la tehnica de lucru, la utilajul aplicat, la posibilitățile de asociere a principiilor active cu excipienții. Un factor foarte mult studiat astăzi, determinant în obținerea unui efect terapeutic constant în amplitudine și în timp, este excipientul. În multe forme farmaceutice însă, excipientul a rămas același de acum două secole, deși tehnica modernă a pus în ultimul timp la dispoziție un număr considerabil de substanțe noi, mai indicate. Aceasta se răsfrînge în primul rînd asupra calității medicamentului.

În acest context amintim reactualizarea supozitoarelor ca forme de vehiculare a unor substanțe active moderne, ca antibioticele. Statisticele din ultimii ani au arătat o creștere a interesului clinicienilor pentru aceste forme, interes care datorită defectelor oleului de cacao a început să scadă. Atît clinica, cît și laboratorul arătînd o acțiune inegală, oleum cacao nefiind solubil în lichidele intestinale, este eliminat ca atare, pătînd și lenjeria.

Tehnica modernă ne pune la dispoziție însă o gamă variată de substanțe înlocuitoare ale oleului de cacao. Printre acestea locul de frunte îl ocupă grăsimile hidrogenate. Majoritatea farmacopeelor străine au introdus monografii cu grăsimi hidrogenate (*Pharm. Helv.*, ed. a V-a, 1953 ; *D.A.B.*, ediția a VI-a supl. 3, 1959 ; *Pharm. Hung.*, ediția a VI-a, 1967 ; *Pharm. Franc.* 1965 și altele). Iar în alte țări, atît la receptură, cît și industria beneficiază de un număr considerabil de gliceride de semisinteză, ca : Suppozitol, Agresup, D.H.V., Estarinum, Witespol, Neosupostal, Supostal etc.

Grăsimile hidrogenate solidificate sînt citate ca excipienți pentru unguente (7), pentru înlocuirea cerei (6), la prepararea unor forme injectabile cu acțiune prelungită (8) și chiar la prepararea unor plombe în tratamentul tuberculozei cavitare (9).

În lucrarea de față ne-am propus să prezentăm rezultatul unor cercetări efectuate cu grăsimi indigene, fabricate la Iași.

În vederea abordării unei căi de utilizare în scop farmaceutic a uleiurilor vegetale semisintetice, s-a efectuat un studiu din care a re-

zultat un produs cu punct de topire între 35 și 37°, cu un indice de aciditate sub 2, fără miros particular, lipsite de urme de catalizator, hidrogenat selectiv. În cadrul acestui studiu s-au standardizat și parametrii tehnologici ai produsului obținut și notat cu inițialele P_1, din care prezentăm succint numai pe cei care interesează lucrarea de față.

Produsul P_1 se prezintă ca o masă albă, solidă, omogenă, fără miros, cu gust fad, avînd caracteristicile fizico-chimice înserate în tabelul I.

Tabelul I

36–36,5°	punct de topire	
fără	miros	
caracteristic	gust	
sub 1,3	Indice de aciditate	
sub 14	Indice de iod	
1,4470	Refracția ND^{40}	
0,970	Densitatea	
absent	Nume de catalizator	
negativ	Proba Kreiss	
0,5 ml	Acetonă	Solubilitate pentru 1 g produs
0,4 ml	Cloroform	
4,5 ml	Eter etilic	
1,3 ml	Xilol	
1,4 ml	Toluol	
1 ml	Benzol	
greu solubil	Alcool absolut	
110 ml	Dioxan	

După 11 luni de la preparare, valoarea punctului de topire a rămas aceeași, proba Kreis negativă, indicele de aciditate 1,23. Mirosul a fost de asemenea absent. Rezultatul analizelor în timp s-a făcut la probe păstrate ferit de lumină, în vase închise etanș și în pahare Berzelius descoperite.

Determinarea indicelui de încorporare a apei, efectuate după metoda descrisă în literatură (10), arată un indice favorabil, în jur de 150% apă.

Deoarece adesea proprietățile bazei nu permit să se tragă concluzii cu privire la proprietățile preparatului finit, s-au preparat un număr de formule mai frecvent prescrise în practică, luîndu-se ca excipient de referință oleul de cacao. Compoziția formulelor fac obiectul tabelului II.

Tabelul II

Ingredientul în g	Formula								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Butir cacao	1,8				1,8				
Grăsime hidrogenată		1,8	1,8	1,8		1,8	1,8	2	1,7
Clorhidrat de chinină	0,2	0,2	0,2		0,2				
Antipirină				0,2					
Lecitină		0,2	0,2						
Aminofenazonă						0,2			
Luminal						0,02			
Acalor							0,2		
Cofeină							0,02		
Hidrocortizon acetat									
Apă distilată									
Tetraciclină								0,02	
Anestezină								0,008	
Procaină								0,005	
Novalgin									0,3

Supozitoarele au fost preparate prin turnare. S-a observat un coeficient satisfăcător de contragere. Supozitoarele au fost aspectuoase, uniforme, de culoare mată.

S-au făcut determinări fizice și chimice după cum urmează :

Omogenitatea masei s-a observat organoleptic prin trecerea unei lame pe linia mediană și prin secțiuni transversale, perdelele obținute și luate pe lame de sticlă au fost observate cu lupa. Determinările s-au făcut pe 10 supozitoare și s-a constatat secțiuni perfect omogene.

Punctul de topire s-a determinat după tehnica descrisă în F.R. ediția a VIII-a. Întrucît însă metoda citată exprimă de fapt temperatura de înmuiere și deplasare numai a stratului superficial al supozitorului, relevînd indicații asupra temperaturii de cedare și mai puțin aprecieri asupra vitezei de resorbție, s-a determinat și timpul de înmuiere în masă, prin menținerea la 37,5° a porțiunii conice a supozitorului pe o lungime de aproximativ 1 cm în dispozitivul de control al aparatului Mettler F.P. 31.

Rezultatele determinărilor sînt prevăzute în tabelul III.

Tabelul II

Formula	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Timpul de înmuiere în masă	3'30"	4'30"	4'	5'40"	4'	5'50"	5'40"	4'	6'45"

Timpul de înmuiere totală s-a determinat cu un dispozitiv simplu, confecționat și elaborat în laboratorul nostru. Dispozitivul este format dintr-o sită fixată la capătul unei tije de metal. Supozitorul, așezat pe sită, se coboară într-o soluție de clorură de sodiu 26%, cu temperatura menținută constant în jur de 37°. Pentru controlul temperaturii se folosește un termometru și un agitator reglabil. Se agită în tot timpul determinării foarte ușor lichidul.

Rezultatele obținute fac obiectul tabelului IV.

Tabelul IV

Formula	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Timpul de înmuiere a supozitorului	7'10"	10'15"	8'20"	9'30"	7'30"	10'20"	11'20"	8'10"	11'40"

Rezistența la deformare s-a determinat cu ajutorul unui dispozitiv confecționat după Büchi (cit. 10). Rezultatele sînt prezentate în tabelul V.

Tabelul V

Formula	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Greutatea exprimată în g	3050	1850	1850	1900	3025	1850	1850	1900	1900

Repartiția substanței active în condițiile încorporării substanțelor la mojar s-a făcut prin determinări cantitative, luînd în lucru porțiuni de 0,5 g masă din supozitor. Probele s-au ridicat din diferite părți ale supozitorului, din con, din vîrf, din mijloc. Probele s-au făcut la supozitoarele de noraminofenazonă, iar mersul analizei a fost cel clasic. Extracție cu alcool etilic absolut la cald, acidulare și titrare cu o soluție de iod 0,1 n, pînă la apariția culorii galbene persistente. Determinările au arătat diferențe de ±5%, fără a se observa diferențe notabile între diferitele porțiuni luate în lucru.

Viteza de resorbție a substanțelor active s-a realizat cu ajutorul unui dializor simplu, în care membrana semipermeabilă a fost confecționată din vezică de porc. Determinările s-au făcut la 37°, iar timpul de extracție s-a fixat la 15 minute. Determinările s-au făcut numai la unele din formulele citate anterior ; rezultatele sînt trecut în tabelul VI.

Tabelul VI

Formula	I	II	III	VI	IX
Substanță activă % cedată	25%	75%	80%	60%	70%

Metoda a fost verificată în clinică. Fiind solicitați să preparăm supozitoare purgative cu acid citric și bicarbonat de sodiu, în scopul evacuării tubului digestiv preoperator, am preparat un număr de supo-

zitoare cu oleu de cacao și un număr cu baza P_1. S-a obținut o purgație într-un timp ceva mai mare. În timp ce pentru supozitoarele cu oleu de cacao efectul a fost în aproximativ 25—30 de minute, pentru cele cu baza P_1, purgația a apărut după aproximativ 50—60 de minute.

CONCLUZII

Grăsimea semisintetică P_1, realizată în Fabrica de ulei „Unirea" din Iași, poate fi folosită ca înlocuitor al oleului de cacao, oferind avantaje dacă nu mai mari, în orice caz egale cu cele realizate cu oleul de cacao.

Baza de supozitoare P_1 are un coeficient de contragere satisfăcător, ceea ce permite o preparare prin turnare.

Supozitoarele au un aspect uniform, rezistență mecanică mare, timp de conservare nedefinit. Punctul de topire nu se modifică, iar cel de înmuiere este egal celui al oleului de cacao.

Datorită proprietăților de încorporare a unei cantități impresionante de apă și de solubilitate în lichidele intestinale, asigură o punere totală în libertate a principiilor active încorporate.

Această eliberare se face în straturi succesive, spre deosebire de oleul de cacao care se topește în masă, realizîndu-se un contact mai prelungit între mucoasă și medicament.

Se prepară în țară și este economic.

BIBLIOGRAFIE

1. SCHMIDT A. — *Farmatsiya (Sofiya)*, 1968, *5*, 29—33.
2. PAULI C., A DEL POZO — *Galenica Acta (Madr.)*, 1968, *1—2*, 87.
3. BALOGHI M. — *Gyogyzserész.*, 1965, *9*, 358.
4. KEDDVESSY G. — *Mezev. Pharm. Industr.*, 1967, *5*, 317.
5. NATALIZI G. — *Bol. Chim. Farm.*, 1966, *105*, 7.
6. BLOGOVIDOVA E. — *Apetcinoe Delo*, 1956, *6*, 35.
7. STANCIU și colab. — Probleme de practică farmaceutică, Ed. medicală, București, 1964.
8. SOINELLI O., CIUFFI M. — *Bol. Chim. Farm.*, 1970, *5*, 205.
9. MIHĂILESCU MARIA, MANGIULEA V. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, *9*, 567.
10. CIOCĂNELEA V. și colab. — Curs de tehnică farmaceutică, Ed. didactică și pedagogică, București, 1969.

REFERATE

EFECTELE CLONIDINEI ASUPRA MUȘCHIULUI ATRIAL ȘI ASUPRA MUȘCHIULUI PAPILAR DE COBAI, Y. Washizu, Arch. int. Pharmacodyn., 1972, *196*, 1, 184—191

Clonidina clorhidrică (St 155)—2-(2,6-diclorfenilamino)-2-imidazolină. HCl are efect inotrop pozitiv asupra atriului drept de cobai montat în baie pentru organ izolat.

Autorul efectuează o cercetare comparativă a efectelor clonidinei asupra atriului stîng și asupra mușchiului papilar de cobai, urmărind atît acțiunea asupra forței con-

tractile, cît şi efectul asupra potenţialelor intracelulare (măsurate cu ajutorul unor microelectrozi de sticlă).

Clonidina creşte forţa contractilă a muşchiului papilar de cobai şi întăreşte puţin contracţia atriului stîng. Substanţa reduce potenţialul de acţiune al muşchiului papilar, dar îl prelungeşte pe cel al muşchiului atrial. Efectele clonidinei asupra muşchiului papilar sînt similare cu cele produse de noradrenalină, experimentată în aceleaşi condiţii. Studii anterioare, efectuate de autor, au relevat o asemănare a efectelor cardiace ale clonidinei cu cele produse de procaină. Dar lucrarea de faţă îi permite să afirme că dacă după clonidină apare o reducere a potenţialului de acţiune a muşchiului papilar, după procaină se constată o prelungire a acestuia.

Elena Cristea

UN NOU ANESTEZIC LOCAL 2-N-β-(4-PROPIONIL-FENOXI)- ETIL-AMINO-1-FENIL-PROPAN, **P. H. Chanh, H. V. Tuyen, V. V. Phuong, H. Pinhas, P. N. Buu-Hoi,** Arch. int. Pharmacodyn., 1971, *194,* 2, 270–284

Se cercetează o aminocetonă aparţinînd derivaţilor de fenilpropan, în comparaţie cu unele anestezice locale clasice.

Compusul are o acţiune anestezică locală de suprafaţă de 15 ori mai intensă decît cocaina şi xilina, este de 50 de ori mai activ decît procaina în anestezia de conducere şi de 5 ori faţă de procaină şi de 20 ori faţă de xilină ca anestezic local de infiltraţie.

Rezultatele obţinute conduc la concluzia că substanţa este unul dintre cele mai active anestezice locale.

Cercetările efectuate în paralel cu derivatul hidrogenat la funcţia cetonă (alcoolul corespunzător) arată că prin înlocuirea funcţiei carbonil cu un hidroxil are loc o diminuare netă a acţiunii anestezice locale.

Elena Cristea

RECTIFICARE

În revista Farmacia nr. 11/1972 la pag. 704, articolul a apărut fără numele autorului.

Numele autorului este farmacist Ştefan Cismaru.

Metoda difracției de raze X în cercetarea unor sisteme de substanțe de interes farmaceutic sau biologic

NOTA II. Cinetica degradării rețelelor cristaline ale acidului acetilsalicilic și aminofenazonei asociate în faza solidă

St. Moisescu

Laboratorul de chimie fizică și coloidală, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Se prezintă unele considerente potrivit cărora oricare din procesele elementare care formează procesul global prin care acidul acetilsalicilic și aminofenazona devin incompatibile din punct de vedere farmaceutic, trebuie să fie precedat de distrugerea rețelelor cristaline.*

Se formulează ipoteza că distrugerea rețelelor cristaline ale celor două substanțe în amestec în stare solidă în atmosferă saturată cu vapori de apă la temperatura camerei se datorește dizolvării în pelicula de apă superficială formată la suprafața cristalelor prin interacții dipol-dipol.

Presupunînd că formarea peliculei de apă superficială are loc suficient de rapid pentru ca acest proces să nu fie determinat de viteză, se consideră dizolvarea în pelicula de apă superficială pînă la saturare ca un proces monomolecular.

Totodată, se propune o metodă de cercetare a vitezei de degradare a rețelelor cristaline ca urmare a dizolvării în pelicula de apă superficială, folosind o tehnică cantitativă de difracție de raze X.

Metoda propusă este verificată pe un sistem particular al celor două substanțe, conservat într-o incintă saturată cu vapori de apă, în care raportul acid acetilsalicilic/aminofenazonă = 0,4012/0,5988.

Acid acetilsalicilic *farmaceutice*
Aminofenazonă *Difracție cantitativă de raze x*
Incompatibilități *Cinetică chimică*

Se formulează ipoteza că distrugerea rețelelor cristaline ale acidului acetilsalicilic și aminofenazonei — care trebuie să preceadă oricare din procesele elementare prin care se ajunge la incompatibilitate farmaceutică, la asocierea celor două substanțe în fază solidă în condiții normale — se realizează prin dizolvare în pelicula de apă superficială.

Considerînd dizolvarea în pelicula de apă superficială pînă la saturare drept un proces monomolecular, se propune o metodă de cercetare a vitezei de degradare a rețelelor cristaline printr-o tehnică cantitativă de difracție de raze X.

După cum se știe, acidul acetilsalicilic și aminofenazona, asociate sub formă de pulberi, formează sisteme care în timp se umezesc, se îngălbenesc și capătă miros de acid acetic.

Ca urmare, asocierea celor două substanțe creează o problemă de tehnică farmaceutică, cunoscută sub denumirea de incompatibilitate farmaceutică și consemnată ca atare și în Farmacopeea română ediția a VIII-a (1) la monografia *„Acidum acetylsalicylicum"*.

Transformarea care are loc a fost cercetată sub diferite aspecte și interpretate în mod diferit.

Astfel, încălzind pe o baie de apă o mixtură în părți egale a celor 2 substanțe, Lum (2), constatînd apariția mirosului de acid acetic, sugerează posibilitatea formării salicilatului de piramidon.

Mai rezervată este afirmația făcută de Rosenthaler și colab. (3), potrivit căreia, atunci cînd acidul acetilsalicilic și aminofenazona sînt amestecate, are loc saponificarea acidului.

Ca o continuare a acestor studii, Krupatkin (4) publică, în 1956, o lucrare referitoare la echilibrele de fază în sisteme conținînd aminofenazonă și acid salicilic. Krupatkin evidențiază formarea a doi compuși, dintre care unul de stoichiometrie 1:1, cu punctul de topire de 97°C și un altul, de stoichiometrie 1:3, cu punctul de topire de 94°C, cu descompunere.

Cercetînd printr-o metodă termică proprie sistemului binar acid acetilsalicilic-aminofenazonă, Popiankov și Minkov (5) stabilesc o diagramă de stare care evidențiază un eutectic cu punctul de topire de 66°C și un punct de tranziție la 91—92°C. Popiankov și Minkov ajung la concluzia că transformările care au loc în formulele magistrale în care cele două substanțe sînt asociate sub formă de pulbere s-ar datora mai degrabă unei a 3-a componente, cel mai probabil apa.

Cercetarea cinetică a incompatibilității farmaceutice dintre acidul acetilsalicilic și aminofenazonă, asociate în fază solidă, ale cărei rezultate le prezentăm în prezentul articol, se înscrie în punctul de vedere al lui Wurster (6), referitor la cercetarea cinetică ca un aspect necesar al studiului incompatibilităților farmaceutice.

Totodată, considerăm că clarificarea factorilor implicați, aprecierea contribuției lor la viteza de desfășurare a procesului ce duce la incompatibilitatea menționată, ar putea contribui la găsirea unei soluții raționale a problemei de tehnică farmaceutică pe care o ridică asocierea celor două substanțe sub formă de pulberi.

CONSIDERAȚII ASUPRA UNUIA DIN MECANISMELE PRIN CARE SE AJUNGE LA INCOMPATIBILITATEA FARMACEUTICĂ DINTRE ACIDUL ACETILSALICILIC ȘI AMINOFENAZONĂ, ASOCIATE ÎN FAZĂ SOLIDĂ

Particularitățile specifice ale reacțiilor de participarea solidelor organice și dintre acestea, mai ales valorile mari ale energiei de activare a difuzei în stare cristalină, care condiționează în ultimă instanță reacția chimică (7), ne-au determinat să presupunem ca puțin probabilă o interacție chimică directă a celor două substanțe asociate sub formă de pulberi în diferite forme farmaceutice.

De asemenea, valoarea relativ ridicată a temperaturii de topire a eutecticulului pe care îl pot forma cele două substanțe menționate mai sus, ne

determină să presupunem că nici formarea acestuia nu constituie cauza care conduce la incompatibilitatea menționată.

După aprecierea noastră, momentele dipol ale acidului acetilsalicilic (μ = 4,36 D) (8) și aminofenazonei (μ = 5,2 D) (9) sînt suficient de mari pentru ca interacțiile dipol-dipol din cadrul rețelelor moleculare respective să aibe o pondere apreciabilă alături de alte interacții moleculare.

În aceste condiții, la colțurile și defectele cristalelor fiecărei substanțe în parte pot apărea poli electric nesatisfăcuți, care drept consecință vor fixa moleculele polare ale apei din atmosfera înconjurătoare, care întîmplător trec prin apropiere. În acest fel, pentru început, la aceste centre de sarcini nesatisfăcute și ulterior pe întreaga suprafață a cristalelor este posibil să se formeze o peliculă de apă în care cele două substanțe se dizolvă pînă la saturare.

Evident, la contactul celor două pelicule— soluții, nimic nu împiedică unificarea lor.

În același timp, acidul acetilsalicilic dizolvat începe a suferi un proces hidrolitic cu viteză determinată. O parte din acidul acetic care rezultă din hidroliză se absoarbe la suprafața cristalelor în prezență ; restul moleculelor de acid acetic contribuie, alături de moleculele de apă ale peliculei superficiale, la captarea altor molecule polare de apă din atmosfera înconjurătoare pe care, pentru simplificare, o putem considera pentru moment saturată cu vapori de apă.

Acidul salicilic care rezultă din reacția de hidroliză și care, de asemenea, saturează pelicula superficială se poate, de asemenea, adsorbi la suprafața cristalelor în prezență, împiedicînd într-o oarecare măsură continuarea procesului de dizolvare în pelicula superficială.

Mai mult, așa cum arată o cercetare efectuată de Okano-Kajino (10), hidroliza însăși a acidului acetilsalicilic poate fi într-o măsură apreciabilă inhibată la adaosul de acid salicilic în soluția sa.

În felul acesta, procesul global care conduce la incompatibilitate, la asocierea acetilsalicilic și aminofenazonei apare ca un proces complex, format dintr-o serie de procese elementare consecutive și simultane.

Evident, viteza globală a acestui proces este determinată de procesul elementar care se desfășoară cu viteza cea mai mică.

POSIBILITATEA CERCETĂRII CINETICE PRIN DIFRACȚIE DE RAZE X A PROCESULUI DE DEGRADARE A REȚELELOR CRISTALINE ALE ACIDULUI ACETILSALICILIC ȘI AMINOFENAZONEI — ASOCIATE SUB FORMĂ DE PULBERI

Într-o lucrare anterioară (11) am arătat posibilitatea evaluării cantitative prin metoda difracției de raze X a sistemelor formate din acid acetilsalicilic și aminofenazonă.

Am subliniat cu acea ocazie că dată fiind cunoscuta incompatibilitate — din punct de vedere farmaceutic — a celor două substanțe, spectrele de difracție trebuiau efectuate imediat după prepararea amestecurilor.

Modificarea categorică în timp a intensităților maximelor de difracție ale substanțelor din probele conservate în atmosfera saturată de vapori de apă, ne-a sugerat ideea de a cerceta aspectul cinetic al procesului prin care acidul acetilsalicilic și aminofenazona devin incompatibile, printr-o metodă de difracție de raze X.

Ipotezele noastre de lucru au fost acelea că : a) degradarea rețelelor cristaline se datorește unui proces de dizolvare în pelicula de apă superficială

ce se formează la suprafaţa cristalelor conservate în atmosferă saturată cu vapori de apă ; b) formarea peliculei de apă superficială este un proces foarte rapid, care precede degradarea reţelelor cristaline şi c) dizolvarea în pelicula de apă superficială pînă la saturarea acesteia urmează o cinetică de ordinul I. Wilderman (citat de 12) a considerat, de asemenea, procesul de dizolvare pînă la saturare ca fiind un proces analog reacţiilor monomoleculare.

Formal, deci, procesul de dizolvare în pelicula de apă superficială ar putea fi caracterizat din punct de vedere cinetic de o ecuaţie cu forma :

$$k = \frac{2,303}{t} : \log \frac{I_{i,o}}{I_{i,t}} \tag{1}$$

unde

k = constanta aparentă de viteză a procesului de degradare a reţelei cristaline (prin dizolvare în peliculă) ;

t = timpul ;

$I_{i,o}$ şi $I_{i,t}$ = intensităţile maximelor de difracţie de rangul i pentru unul din componenţii sistemului, la timpul iniţial şi respectiv la timpul t.

Pentru sisteme acid acetilsalicilic-aminofenazonă conservate în atmosferă saturată cu vapori de apă, datele noastre experimentale au verificat ecuaţia propusă mai sus.

Într-adevăr, pentru forma logaritmică a acestei expresii,

$$\log I_{i,t} = - \frac{k}{2,303} t + \log + I_{i,o} \tag{2}$$

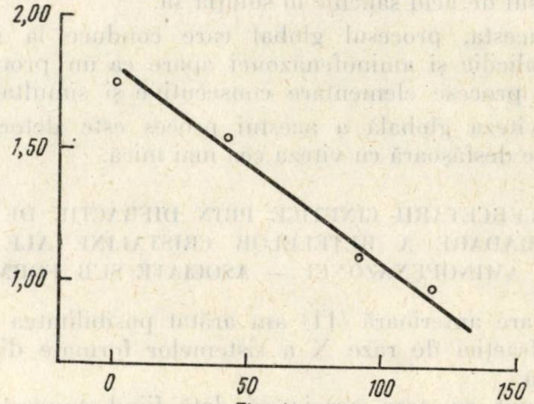


Fig. 1. — Cinetica procesului de distrugere a reţelelor cristaline ale acidului acetilsalicilic în sisteme acid acetilsalicilic-aminofenazonă-apă (vapori). Raportul acid acetilsalicilic/aminofenazonă = = 0,4012/0,5988.

valorile log $I_{i,t}$ reprezentate ca funcţii de timp au condus pentru intervalul de timp de 118 ore la drepte de tipul celor reprezentate în fig. 1 şi 2, din ale căror pante s-au evaluat constantele aparente de degradare ale reţelelor cristaline respective.

Pentru exemplificare, în tabelele I și II sînt redate valorile obținute la cercetarea prin metoda propusă mai înainte a unui sistem acid acetilsalicilic/aminofenazonă = 0,4012/0,5988, conservat în atmosferă saturată cu vapori de apă, la temperatura de 23 ± 2°C.

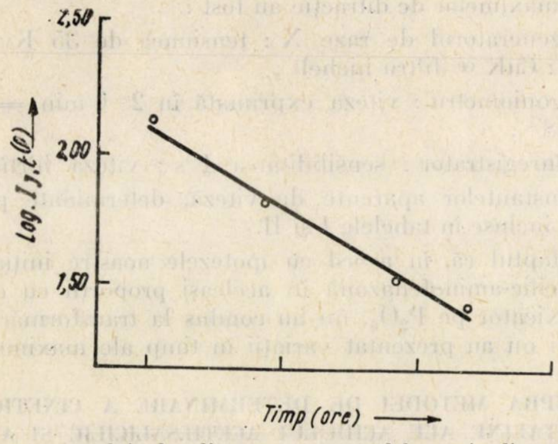


Fig. 2. — Cinetica procesului de distrugere a rețelelor cristaline ale aminofenazonei în sisteme acid acetilsalicilic-aminofenazonă-apă (vapori). Raportul acid acetilsalicilic/aminofenazonă = 0,4012/0,5988.

Tabelul I

Date cinetice privind procesul de distrugere a rețelei cristaline a acidului acetilsalicilic în sistem acid acetilsalicilic-aminofenazonă-apă (vapori). Raportul acid acetilsalicilic/aminofenazonă = 0,4012/0,5988

Timp (ore)	$^{*}I_{i,t}$ (A)	$\log I_{i,t}^{(A)}$ (A)	k (ore^{-1})
0	56	1,74819	
42	36	1,55630	
91	13	1,11394	1,64.10^{-2}
118	10	1,00000	

$^{*}I_{i,t}$ (A) = intensitatea maximului de difracție al acidului acetilsalicilic la 2 θ = 7,70^{c}, la timpul t.

Tabelul II

Date cinetice privind procesul de distrugere a rețelei cristaline a aminofenazonei în sisteme acid acetilsalicilic-aminofenazonă-apă (vapori). Raportul acid acetilsalicilic/aminofenazonă = 0,4012/0,5988.

Timp (ore)	$I_{j,t}^{(p)}$	$\log I_{j,t}^{(P)}$	k (ore^{-1})
0	142	2,15229	
42	67	1,82607	1,34.10^{-2}
91	34	1,53148	
118	28	1,44716	

$^{*}I_{j,t}^{(P)}$ = intensitatea maximului de difracție a aminofenazonei la 2 θ = 8,70^{c}. la timpul t.

Substanțele folosite la prepararea amestecului au îndeplinit condițiile prevăzute de Farmacopeea română ed. a VIII-a.

Tehnica de lucru la prepararea probelor pentru analiza cantitativă prin difracție a fost identică cu cea prevăzută anterior (11). După preparare, pro-

bele au fost conservate în atmosferă saturată cu vapori la temperatura indicată și la diferite intervale de timp au fost înregistrate maximele de difracție de la $2\ \theta = 7{,}70^{c}$ (pentru aspirină) și $2\ \theta = 8{,}7^{c}$ (pentru aminofenazonă).

S-a folosit aceeaşi aparatură ca şi în lucrarea precedentă, iar condiţiile de înregistrare a maximelor de difracție au fost :

a) pentru generatorul de raze X : tensiunea de 35 Kv ; debit 8 mA ; lungime de undă : CuK α (filtru nichel) ;

b) pentru goniometru : viteza exprimată în $2\ \theta$/min $= 2°$; unghiul de divergență $= 0{,}18°$;

c) pentru înregistrator : sensibilitatea 1 s ; viteza hîrtiei 600 mm/oră.

Valorile constantelor aparente de viteză, determinate pe cale analitică și grafică, au fost incluse în tabelele I și II.

Subliniem faptul că, în acord cu ipotezele noastre inițiale, amestecurile de acid acetilsalicilic-aminofenazonă în aceleași proporții cu cele de mai sus, dar păstrate în exicator pe P_2O_5, nu au condus la transformările macroscopice menționate și nici nu au prezentat variații în timp ale maximelor de difracție.

COMENTARII ASUPRA METODEI DE DETERMINARE A CINETICII DEGRADĂRII REȚELELOR CRISTALINE ALE ACIDULUI ACETILSALICILIC ȘI AMINOFENAZONEI ASOCIATE ÎN FAZĂ SOLIDĂ ȘI CONSERVATE ÎN ATMOSFERĂ SATURATĂ — CU VAPORI DE APĂ — PRINTR-O TEHNICĂ CANTITATIVĂ DE DIFRACȚIE DE RAZE X

Deși ecuația propusă a fost verificată de datele experimentale obținute la cercetarea unui amestec particular al celor două substanțe (acid acetilsalicilic/aminofenazonă $= 0{,}4012/0{,}5988$), la prima vedere această ecuație apare ca o adaptare fortuită la scopurile noastre a ecuației cinetice pentru reacții de ordinul I ce se desfășoară în fază omogenă, ceea ce o face susceptibilă la unele comentarii și anume :

a) Relația își justifică forma analogă cu aceea a reacțiilor monomoleculare (sau pseudomonomoleculare) din faptul considerării formale ca și Wilderman (citat de 12) a procesului de dizolvare pînă la saturare, analog reacțiilor monomoleculare.

b) După cum a reieșit din disputa dintre Freeman-Carroll (14), pe de o parte, și Mac Callum-Tanner (13), pe de altă parte, în cazul reacțiilor în fază solidă, ecuațiile de viteză în termenii concentrației (de ex. moli/volum) sînt de obicei neaplicabile din mai multe puncte de vedere, între care : 1) reacțiile în fază solidă sînt de obicei inițiate în poziții ale reactantului solid (cristalin), unde există defecțiuni, iar distribuția acestora nu se mai raportează la volum și 2) chiar dacă sistemul solid este aparent omogen — ca în cazul descompunerii termice a polimerilor organici — vitezele de reacție frecvent depind de mărimea particulelor și de forma lor.

După cum se poate constata, formula de lucru propusă de noi nu face parte din ecuațiile cinetice care se exprimă în termenii concentrației, chiar și pentru acest caz în care k are dimensiunile $[k] = \text{timp}^{-1}$.

Subliniem însă faptul că acest lucru nu înlătură necesitatea considerării constantei de viteză obținute ca pe o constantă aparentă a vitezei.

c) Ecuația propusă pentru urmărirea cineticilor degradării rețelelor cristaline ale acidului acetilsalicilic și aminofenazonei asociate în fază solidă își are o justificare de sine stătătoare, deoarece ea poate fi dedusă din următoarele considerente :

După cum se ştie, potrivit relaţiei Alexander şi Klug (15), intensitatea maximului de difracţie de rangul i, corespunzător componentului A dintr-un amestec binar A + B, este dată de :

$$I_i(A) = K_i(A) \frac{x_A}{\rho_A \mu}$$

unde

$K_i(A)$ = factor care depinde de structura componentului A din amestec şi de condiţiile experimentale ;

ρ_A = densitatea componentului A ;

μ = coeficientul de absorbţie al amestecului ;

x_A = fracţia în greutate a componentei A.

Evident, dacă în sistem apar şi alte componente decît cele ale sistemului binar iniţial — pe seama acestora sau pe seama unui aport exterior — fracţiile în greutate ale celor 2 substanţe A şi B se modifică corespunzător şi totodată, condiţiile experimentale.

Pentru modificări relativ mici în compoziţia sistemului (la începutul procesului degradativ) factorul K_i (A) pentru componenta A şi respectiv K_j (B) pentru componenta B, se modifică relativ puţin, şi de asemenea, coeficientul de absorbţie al sistemului. În acest caz, pentru unul din componenţii sistemului binar, de ex. pentru componenta A, intensităţile maximului de difracţie de rangul i la timpul t = O şi la timpul t = t vor fi respectiv:

$$I_{i,o}(A) = K_{i,o}(A) \frac{x_o}{\rho_A \mu_o}$$

şi

$$I_{i,t}(A) = K_i t(A) \frac{x_t}{\rho_A \mu_t}$$

Ţinînd seama de aproximaţia de mai sus, pentru perioada de început a procesului degradativ $K_{i,o}(A) \simeq K_{i,t}(A)$ şi $\mu_o = \mu_t$ rezultă ;

$$\frac{I_{i,o}(A)}{I_{i,t}(A)} = \frac{x_o}{x_t}$$

cu alte cuvinte, pentru un anumit component al sistemului binar (A, în exemplul de mai sus), intensitatea maximului de difracţie de un anumit rang (i în cazul comentat de noi) este proporţională cu fracţia sa în greutate din sistemul considerat. Această aproximaţie este valabilă de la timpul t = O pînă la un anumit timp t pentru care sînt îndeplinite condiţiile de mai sus.

Cu acestea, deducerea ecuaţiei constantei de viteză la distrugerea reţelei cristaline a unui component nu mai întîmpină nici un fel de dificultăţi. Astfel, pentru componenta A, luînd în considerare intensitatea maximului de rangul i se poate deduce succesiv:

a) pentru variaţii infinit mici ale fracţiei în greutate a componentei A a sistemului iniţial binar.

$$- dI_i(A) = I_i(A)\ dt$$

unde k apare ca o constantă de proporţionalitate, care este chiar constanta de viteză ;

b) separînd variabilele şi integrînd se obţine:

$$-\ln I_i\,(A)\Big|_{I_{io.}}^{I_{i,t}} \qquad k.=t\Big|_{0}^{t}$$

de unde

$$\ln\frac{I_{i,o}(A)}{I_{i,t}(A)}=k.t$$

sau

$$k=\frac{2{,}303}{t}\cdot\log\frac{I_{i,o}(A)}{I_{i,t}(A)}$$

Cu acestea, se poate considera că valabilitatea ecuaţiei propuse este dată de faptul dacă ea este sau nu este verificată experimental. După cum am arătat, pentru sistemul particular cercetat de noi, în limitele timpului de 118 ore, ecuaţia a fost verificată. Apreciem totuşi, că pentru timpuri mai mari, pentru sistemul particular cercetat şi pentru condiţiile specificate (atmosferă saturată cu vapori de apă), rezultatele experimentale pot fi afectate de erori datorate orientării cristalelor la umezirea înaintată a amestecului.

Lipsa modificărilor macroscopice sau a înălţimii maximelor de difracţie ale componentelor mixturilor binare similare, conservate în exicatoare pe P_2O_5, a reprezentat pentru noi o confirmare a rolului major pe care îl joacă apa sub formă de vapori la mecanismul global prin care acidul acetil salicilic şi aminofenazona devin incompatibile la asocierea în fază solidă şi conservare în atmosferă cu vapori de apă.

O serie de alţi factori care pot influenţa valorile constantelor aparente de viteză de distrugere a reţelelor cristaline ale celor două substanţe în amestec au fost cercetaţi şi prezentarea datelor experimentale obţinute vor face obiectul unui următor articol din această serie.

CONCLUZII

1. Se propune un mecanism al degradării reţelelor cristaline ale acidului actilsalicilic şi aminofenazonei la asociere în faza solidă şi conservare în atmosferă saturată cu vapori de apă, precum şi o metodă de cercetare a cineticii acestui proces prin folosirea unei tehnici de difracţie de raze X.

Tehnica de cercetare prezentată mai sus ar putea fi generalizată şi la alte cupluri de substanţe, cu comportare analogă.

Pentru tipuri relativ mici, dependente de natura substanţelor şi de condiţiile experimentale, la aprecierea constantelor aparente de viteză de distrugere a reţelelor cristaline prin dizolvare în peliculă de apă superficială, se poate aprecia ca valabilă formula de tip monomolecular propusă de noi, în care se iau în considerare înălţimile maximelor de difracţie obţinute în condiţii de lucru standard.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, 37—38.
2. LUM E. A. — *Pharm. J.*, 1937, 139, 297, (*Chem. Abstr.*, 1937, 31, 8 831).
3. ROSENTHALER L., KOCAK H. — *Pharm. Acta Helv.*, 1946, 21, 187.
4. KRUPATKIN I. L. — *J. Obscei Himii*, 1956, *XXVI*, 4, 1 050 1 197.
5. POPJANKOV B., MINKOV E. — *Farmaţia (Sofia)*, 1963, 1.

6. WURSTER D. E. — Incompatibilităţi farmaceutice, orizontul larg al problemelor de prescripţie. Referat la Conferinţa naţională de farmacie, Bucureşti, iulie 1958.
7. FOX D. LABES M. M., WEISSBERGER A. — Physics and Chemistry of the Organic Solid State (traducere în l. rusă), Ed. Mir, Moscova, 1967.
8. KOMANDIN A. V., BONESKAIA A. K. — *Zh. fiz. himii.*, 1954, 28, 1 113—1 119, (*Chem. Abstr.*, 49, 7 905 y).
9. BROWN R. D., HUKINS A. A., LE FEVRE R. J. W., NORTHATT J. — *J. Chem. Soc.*, 1949, 2 812—2 816.
10. OKANO S., KAJINO S. — *Yakuzaigaku*, 1958, 18, 37—41, (*Chem. Abstr.*, 53, 6534 f).
11. MOISESCU ŞT., VANGHELIE I. — *Farmacia (Buc.)*, 1971, *XIX*, 219—224.
12. DAVION M. — Étude sur la vitesse de dissolution des sels cristallisés. Thèse, Ed. Masson, Paris 1953.
13. MAC CALUM J. R., TANNER J. — *J. Phys. Chem.*, 1969, *73*, 3, 751.
14. FREEMAN E. S., CARROLL B. — *J. Phys. Chem.*, 1969, *73*, 3, 751.
15. ALEXANDER L., KLUG H. P. — *Anal. Chem.*, 1948, 20, 886 (citat în vol. „X ray diffraction procedures", H. P. Klug, L. E. Alexander, Ed. Wiley, New York, 1954).

Articol intrat în redacţie la 30.VI.1972

Indicele de clasificare : 615.752.34

RÉSUMÉ

St. Moisesco — LA MÉTHODE DE DIFFRACTION DES RAYONS X POUR L'ÉTUDE DE QUELQUES SYSTÈMES DE SUBSTANCES QUI PRÉSENTENT UN INTÉRÊT DU POINT DE VUE PHARMACEUTIQUE OU BIOLOGIQUE. NOTE II. LA CYNÉTIQUE DE DÉGRADATION DES RÉSEAUX CRISTALLINS DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE ET DE L'AMINOPHÉNAZONE ASSOCIÉES DANS LA PHASE SOLIDE

On présente certaines considérations selon lesquelles tout procès élémentaire qui participe à la formation du procès global par lequel l'acide acétylsalicylique et l'aminophénazone deviennent incompatibles du point de vue pharmaceutique, doit être précédé par la destruction des réseaux cristallins.

On formule l'hypothèse que la destruction des réseaux cristallins des deux substances en mélange à l'état solide dans une atmosphère saturée de vapeurs d'eau à la température de la chambre est due à la dissolution dans la pellicule d'eau superficielle qui se forme à la surface des cristaux par des interactions dipôle-dipôle.

En supposant que la formation de la pellicule d'eau superficielle a lieu suffisamment vite pour que ce procès ne soit pas déterminé par la vitesse, on considère la dissolution dans la pellicule d'eau superficielle jusqu'à saturation comme un procès monomoléculaire.

En même temps, on propose une méthode pour étudier la vitesse de dégradation des réseaux cristallins consécutive à la dissolution dans la pellicule d'eau superficielle, en utilisant une technique quantitative de diffraction des rayons X.

La méthode proposée est vérifiée sur un système particulier des deux substances, conservé dans une enceinte saturée de vapeurs d'eau, dans lequel le rapport acide acétylsalicylique/aminophénazone = 0,4012/0,5988.

ZUSAMMENFASSUNG

St. Moisescu — DIE METHODE DER DIFRAKTION IN X-STRAHLEN IN DER ERFORSCHUNG EINIGER PHARMAZEUTISCH ODER BIOLOGISCH WICHTIGER SUBSTANZEN. II. MITTEILUNG. DIE KINETIK DER DEGRADIERUNG VON KRISTALLNETZEN DES AC. ACETYLSALICYLIUM UND AMINOPHENAZONS, DIE IN DER SOLIDEN PHASE BEGEMISCHT SIND

Man zeigt einige allgemeine Betrachtungen nach denen jeder der elementaren Vorgange aus denen der Gesamtprozess besteht durch welchen Ac.acetylsalicylium und Aminophenaron vom pharmazeutischen Standpunkt inkompatibel werden und dem einer Degradierung des Kristallnetzes vorausgehen muss.

Man formuliert die Hypothese, dass die Degradierung der Kristallnetze dieser beiden gemischten Substanzen in solider Phase in einer dampfgesättigten Atmosphäre bei

Zimmertemperatur auf eine Auflösung in der oberflächlichen feinen Wasserschicht, die an der Oberfläche der Kristale durch dipol-dipol Wechselbeziehungen entsteht, zurückzuführen ist.

Wenn man annimmt, dass die feine oberflächliche Wasserschicht ziemlich schnell entsteht und dass dieser Vorgang nicht durch Geschwindigkeit bedingt ist, kann die Auflösung bis zur Sättigung in der oberflächlichen dünnen Wasserschicht als monomolekularer Vorgang angesehen werden.

Gleichzeitig schlägt man eine Methode zur Erforschung der Geschwindigkeit der Degradierung der Kristallnetze als Folge der Auflösung in der feinen oberflächlichen Wasserschicht vor, die in einer quantitativen Difraktion in X-Strahlen besteht.

Die vorgeschlagene Methode wurde an einem besonderen System dieser beiden Substanzen überprüft die man in einer mit Wasserdämpfen gesättigten Umgebung hielt, wobei das Verhältnis Ac. azetylsalicylicum/Aminophenazon 0,4012/0,5988 betrug.

SUMMARY

St. Moisescu — THE X RAY DIFFRACTION IN THE STUDY OF SYSTEMS OF SUBSTANCES OF PHARMACEUTICAL OR OF BIOLOGICAL INTEREST. NOTE II. KYNETICS OF THE DEGRADATION OF CRYSTALLINE NETWORKS OF ACETYLSALYCILIC ACID AND OF AMINOPHENAZONE ASSOCIATED IN A SOLID PHASE

Some considerations are presented according to which any of the elemental processes that form the general process by which the acetyl-salycilic acid and aminophenazone become incompatible from the pharmaceutical standpoint should be preceded by the destruction of the crystalline networks. The hypothesis is formulated that destruction of the crystalline networks of the two substances, when mixed in a solid state in an environment saturated in water at room temperature, is due to the solving in the superficial water film on the surface of crystals through dipol-dipol interactions. Supposing that the formation of the superficial water film takes place with sufficient rapidity so that this process is not determined by the speed, it is considered that solving in the superficial water film is a process of the monomolecular type. At the same time is suggested a method for the study of the degradation speed of crystalline networks, following the solving in the superficial water film, with the aid of a quantitative technique with X-ray diffraction. The method is verified in a particular system of the two substances, stored in an environment saturated with water vapours in which the ratio acetyl-salycilic acid/aminophenozone is = 0,4012/0,5988.

РЕЗЮМЕ

Шт. Моисеску — МЕТОД ДИФРАКЦИИ Х-ЛУЧЕЙ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ НЕКОТОРЫХ СИСТЕМ ИЗ ВЕЩЕСТВ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИЛИ БИОЛОГИЧЕСКИЙ ИНТЕРЕС. СООБЩЕНИЕ II. КИНЕТИКА РАСЩЕПЛЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ СЕТЕЙ АЦЕТИЛО-САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И СОЧЕТАННЫХ В ПЛОТНОЙ ФАЗЕ

Автор высказывает ряд наблюдений, согласно которым любому из элементарных процессов, составляющих общий процесс при помощи которого ацетилсалициловая кислота и аминофеназон становятся несовместимыми с аптечной точки зрения,— должно предварительно предшествовать разрушение кристаллических сетей.

Автор формулирует предположение, согласно которому разрушение кристаллических сетей этих двух препаратов, находящихся в смеси в плотном состоянии и в атмосфере насыщенной водяными парами при комнатной температуре объясняется растворением в пленке образующейся на поверхности воды — образовавшихся кристаллов в результате взаимной реакции двух полюсность-двухполюсность.

Предполагая, что образование поверхностной водной пленки происходит достаточно быстро для того, чтобы этот процесс не обусловливался бы скоростью, автор считает, при растворение в поверхностной водной пленке, до насыщения ее расщепление является мономолекулярным процессом.

Вместе с тем автор предлагает метод исследования скорости расщепления кристаллических сетей в результате растворения в поверхностной пленке воды, применяя технику количественного определения дифракции Х-лучей.

Предлагаемый метод был проверен на особой системе этих 2 веществ консервированных в атмосфере насыщенной водными парами, в которой отношение: ацетилсалициловая кислота-аминофеназон=0,4012/0,5988.

Procedeu de purificare a carbonatului de sodiu tehnic în scopul obținerii calității reactiv și uz farmaceutic

L. Lakatos, D. Turtoi

Centrala industrială de medicamente și coloranți și Facultatea de chimie industrială, București

REZUMAT *Carbonatul de sodiu de calitățile c.p., p.a., și de farmaceutic calcinat sau cristalin se obține folosind ca materie primă soda calcinată, care se supune unor cristalizări repetate pînă se ajunge la gradul de purificare dorit.*

Lucrarea prezintă rezultatele obținute în faza de cercetare de laborator a condițiilor de purificare prin schimb ionic a carbonatului de sodiu, se propune o schemă tehnologică de purificare și în continuare sînt prezentate rezultatele obținute în faza semiindustrială.

În încheiere se analizează avantajele și dezavantajele procedeului de purificare a carbonatului de sodiu tehnic și se trage concluzia că noua schemă tehnologică se poate introduce în practica curentă. De asemenea, se prezintă căile de îmbunătățire în continuare a tehnologiei propuse.

Carbonat de sodiu *tehnologie*
sodă calcinată *purificare*

Carbonatul de sodiu de calitate reactiv (c.p., p.a. și p.) și de uz farmaceutic, deși se obține industrial în cantități relativ mari, nu are pînă în prezent o tehnologie de fabricare satisfăcătoare.

Actualmente se obține carbonat de sodiu de calitate reactiv sau farmaceutic pornindu-se de la soda calcinată tehnică, care se supune unor dizolvări și cristalizări repetate, în scopul separării impurităților (1). Aceste operații sînt legate de un consum ridicat de energie termică și de pierderi de materie primă în apele mumă (2). Pornind de la aceste considerente s-a studiat și s-a pus la punct un procedeu tehnologic de obținere a carbonatului de sodiu da calitate reactiv și de uz farmaceutic, prin schimb ionic, pornind de la soda calcinată tehnică.

Impuritățile curente întîlnite în soda calcinată tehnică sînt săruri care conțin cationii: magneziu, calciu, plumb, fier și anionii: clor, sulfat, silicat, arseniat, fosfat și azotat. Dintre aceste impurități, cel mai dificil de separat prin cristalizări repetate sînt clorura și sulfatul de sodiu (3, 4). Celelalte săruri fie că sînt insolubile și se pot separa din soluția de carbonat de sodiu tehnic prin filtrare (săruri de Ca, Mg, Fe și Pb), fie că se găsesc sub limita admisibilă. Impuritățile de sulfat de sodiu depășesc limitele admise pentru calitatea reactiv și de uz farmaceutic numai în cazul unor sortimente de sodă naturală sau obținută prin folosirea drept materie primă a clorurii de sodiu de proveniență marină, ceea ce nu este cazul sodei obținute în țara noastră.

În lucrarea de față sînt prezentate rezultatele obținute în cercetarea de laborator și pe scară semiindustrială privind purificarea prin schimb ionic a soluțiilor de carbonat de sodiu tehnic de urmele de clorură de sodiu.

I. STUDIUL DE LABORATOR PRIVIND PURIFICAREA PRIN SCHIMB IONIC A CARBONATULUI DE SODIU TEHNIC

1. Studiul reținerii ionilor clor pe diferite rășini anionitice

Pentru a se stabili rășina schimbătoare de anioni care prezintă eficacitatea maximă la purificarea carbonatului de sodiu de urmele de clorură de sodiu, s-au utilizat o serie de rășini anionitice alese astfel, încît să includă pe cît posibil mai multe tipuri, fabricate în țară (2, 5) sau din import (1, 4). În acest sens s-au folosit următoarele rășini anionitice:

1. Vionit AS-1, anionit slab bazic pe bază de copolimer stiren-divinilbenzen, cu grupa funcțională $-N(CH_3)^+{}_2$.
2. Vionit AT-1, anionit puternic bazic de tip I pe bază de copolimer stiren-divinilbenzen, cu grupă funcțională $-N(CH_3)^+{}_3$.
3. Vionit AT-2, anionit puternic bazic de tip II, pe bază de copolimer stiren-divinilbenzen, cu grupe funcționale $-N(CH_3)_2CH_2OH^+$.
4. Amberlite IRA-410, anionit puternic bazic de tip II, pe bază de copolimer stiren-divinilbenzen cu grupe cuaternare (etanolamină).
5. Amberlite IRA-400, anionit puternic bazic de tip I, pe bază de polistiren-divinilbenzen, cu grupe funcționale $-N(CH_3)^+{}_3$.
6. Kastel A 100, anionit mediu bazic, de tip epoxiamină cu grupe funcționale amine alifatice și amoniu cuaternar.
7. Kastel A 300, anonit puternic bazic de tip II pe bază de polistiren, cu grupări funcționale dialchil-alcanolaminice.
8. Duolite A-3, anionit mediu bazic, poliamină alifatică.

În fig. 1 sînt prezentate rezultatele purificării prin schimb ionic a unei soluții de carbonat de sodiu 33 g/100 ml, impurificat cu clorură de sodiu într-o cantitate de 0,32%, respectiv 0,20% clor, calculat la carbonatul de sodiu anhidru. S-au folosit 40 g rășină schimbătoare de ioni, calculată la starea uscată, de marca Woffatit L-150, Amberlite IRA-400, Vionit AS-1 și Vionit AT-1 și au fost aduse în forma carbonatică cu soluție de carbonat de sodiu 6%. Rășinile anionitice au fost introduse în coloane de sticlă cu diametrul 30 mm. S-au luat probe din efluent de cîte 50 ml, iar debitul efluentului s-a menținut la 5 ml/min.

Celelalte rășini anionitice enumerate mai sus (Amberlite IRA-410, Duolite A-3, Kastel A-300, Kastel A-100, Vionit AT-2) și încă o dată Vionit AT-1 (anionitul cu cele mai bune rezultate) au fost studiate, folosind din fiecare o cantitate de 20 g rășină schimbătoare de ioni, calculată la starea uscată și introduse în coloane cu diametrul de 20 mm. Rășinile anionice au fost aduse în forma carbonatică cu soluție de carbonat de sodiu 6%. Soluțiile supuse purificării au avut un conținut de carbonat de sodiu de 33 g/100 ml și un conținut de clorură de sodiu de 0,8 g/100 g carbonat de sodiu anhidru sau 0,485 g Cl la 100 g carbonat de sodiu anhidru.

S-au cules probe de efluent cu un volum de 40 ml la un debit de 4 ml/min. Rezultatele sînt cuprinse în fig. 2.

După cum se poate observa din fig. 1 și 2, rezultatele cele mai bune în ceea ce privește purificarea carbonatului de sodiu de cloruri se obțin prin folosirea rășinii schimbătoare de anioni Vionit AT-1. Aceasta permite să se obțină o cantitate mai mare de soluție purificată și o puritate satisfăcătoare.

2. Studiul reţinerii ionului clor pe răşina schimbătoare de anioni Vionit AT-1 la diferite concentraţii de carbonat de sodiu

Pentru stabilirea concentraţiei soluţiilor de carbonat de sodiu la care se realizează o purificare satisfăcătoare şi eficacitate maximă a anionitului Vionit AT-1, s-a studiat purificarea unor soluţii care cuprindeau 15, 20, 25 g

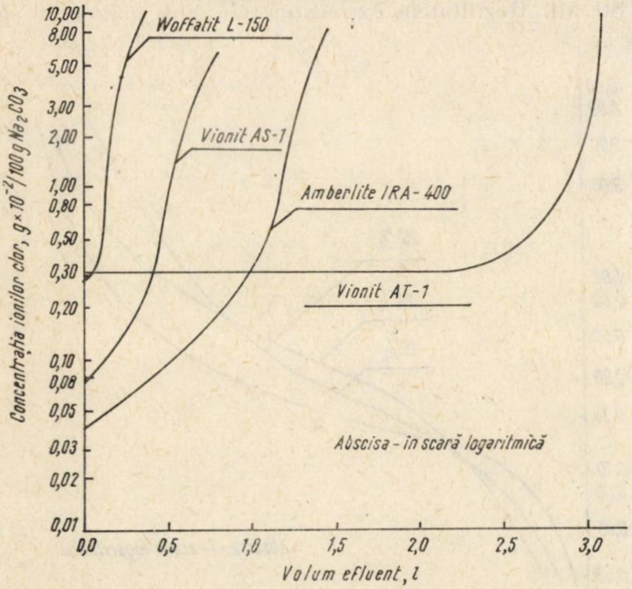


Fig. 1. — Purificarea soluţiei de carbonat de sodiu pe diferite răşini schimbătoare de anioni (I).

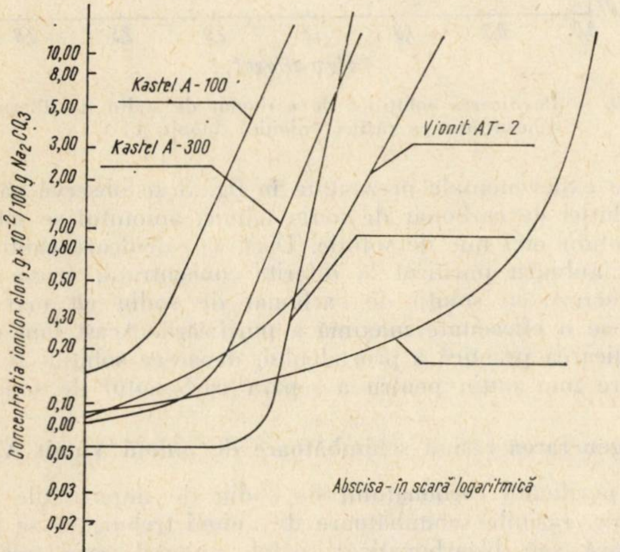


Fig. 2. — Purificarea soluţiei de carbonat de sodiu pe diferite răşini schimbătoare de anioni (II).

Na_2CO_3 la 100 ml apă. Concentrația ionilor clor în soluție a fost în toate cazurile de 0,12 % raportat la carbonat de sodiu anhidru. S-au folosit coloane de sticlă cu diametrul de 30 mm, încărcate cu rășină schimbătoare de anioni Vionit AT-1 în cantitate de 40 g, calculat la rășina uscată. Reșina a fost trecută în prealabil sub forma carbonatică. S-a lucrat cu un debit al efluentului la purificare de 50 ml/min, iar volumul probelor de efluent luate pentru analiză a fost de 80 ml. Rezultatele experimentale sînt prezentate în fig. 3.

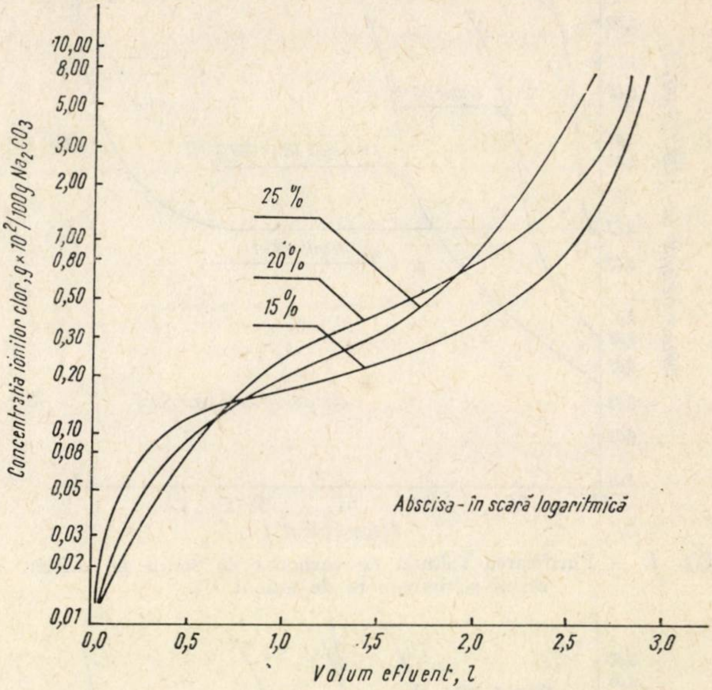


Fig. 3. — Purificarea soluțiilor de carbonat de sodiu de diferite concentrații pe rășina anionică Vionit AT-1.

Din datele experimentale prezentate în fig. 3 se observă că la creșterea concentrației soluției de carbonat de sodiu tehnic, anionitul se saturează după trecerea unui volum mai mic de soluție. Dacă se calculează cantitatea de carbonat de sodiu anhidru purificat la diferite concentrații, reiese că este mai indicat să se lucreze cu soluții de carbonat de sodiu cît mai concentrate, astfel obținîndu-se o eficacitate maximă a purificării. Acest fapt este deosebit de util și în aplicarea practică a procedeului, deoarece soluțiile se vor concentra în continuare mai puțin pentru a separa carbonatul de sodiu cristalizat.

3. Regenerarea rășinii schimbătoare de anioni Vionit AT-1

În cazul purificării carbonatului de sodiu de impuritățile de ioni clor prin schimb ionic, rășinile schimbătoare de anioni trebuie să se găsească sub forma carbonatică sau bicarbonatică; astfel, anionul care trece în soluție trebuie să nu impurifice carbonatul de sodiu.

Regenerarea rășinii anionitice Vionit AT-1 se poate realiza cu soluții diluate de carbonat de sodiu sau de bicarbonat de sodiu. Avînd în vedere că se purifică de ioni clor, soluții de carbonat de sodiu și apoi se regenerează

rășina cu produsul purificat, s-a pus problema realizării purificării de soluții cît mai concentrate și a regenerării cu soluții diluate de carbonat de sodiu. Prin urmare s-au folosit soluții de agent de regenerare cu concentrații cuprinse între 0,5 și 6%.

Pentru a se stabili condițiile optime de regenerare a rășinii anionitice Vionit AT-1 în regim dinamic, prin coloane de sticlă cu diametrul 30 mm conținînd 40 g rășină anionitică adusă la forma R. Cl, s-au trecut soluții de carbonat, respectiv bicarbonat de sodiu cu un debit de 2—3 ml/min, pînă ce în efluent nu s-a mai identificat prezența ionilor clor. Rezultatele sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Regenerarea rășinii anionitice Vionit AT-1 cu soluții de carbonat și bicarbonat de sodiu de diverse concentrații

Agenul de regenerare	Concentrația soluției (în g/100 ml)	Cantitatea de soluție consumată (în l)	Cantitatea de agent de regenerare consumată (în g)
Na_2CO_3	0,5	18,0	90
	4,0	9,5	380
$NaHCO_3$	0,5	7,0	35
	4,0	2,5	125
	6,0	2,1	126

După cum reiese din analiza rezultatelor prezentate în tabelul I, regenerarea rășinii Vionit AT-1 este mai avantajoasă cu soluții de bicarbonat de sodiu, deoarece consumul de agent de regenerare este mai scăzut, iar utilizarea unui volum scăzut de regenerent conduce și la creșterea productivității coloanei de schimb.

Rezultatele obținute se explică prin aceea că în cazul carbonatului acesta disociază numai după prima treaptă de disociere și deci o moleculă de carbonat de sodiu va participa numai cu o valență la schimbul ionic. Bicarbonatul de sodiu, care disociază și după a doua treaptă de disociere, are posibilitatea, ca în cazul satisfacerii condițiilor sterice, să participe cu două valențe în procesul de schimb ionic, ceea ce conduce la un consum mai mic al acestuia.

În concluzie, s-a adoptat drept agent de regenerare, soluții de bicarbonat de sodiu 6%.

II. PURIFICAREA CARBONATULUI DE SODIU TEHNIC LA SCARĂ SEMIINDUSTRIALĂ

Procesul tehnologic utilizat pentru purificarea prin schimb ionic al carbonatului de sodiu tehnic a fost stabilit pe baza rezultatelor obținute în studiul de laborator și a fost adaptat condițiilor tehnologice de purificare prin cristalizare de la Fabrica chimică „Sintofarm“, București. Schema procesului tehnologic utilizat este redată în fig. 4.

S-a folosit sodă calcinată produsă de Uzina de produse sodice Govora, caracterizată prin B.M.P. 416/3.V.1967, de calitate tehnică conform STAS 99—51.

Compoziția materiei prime este prezentată în tabelul II.

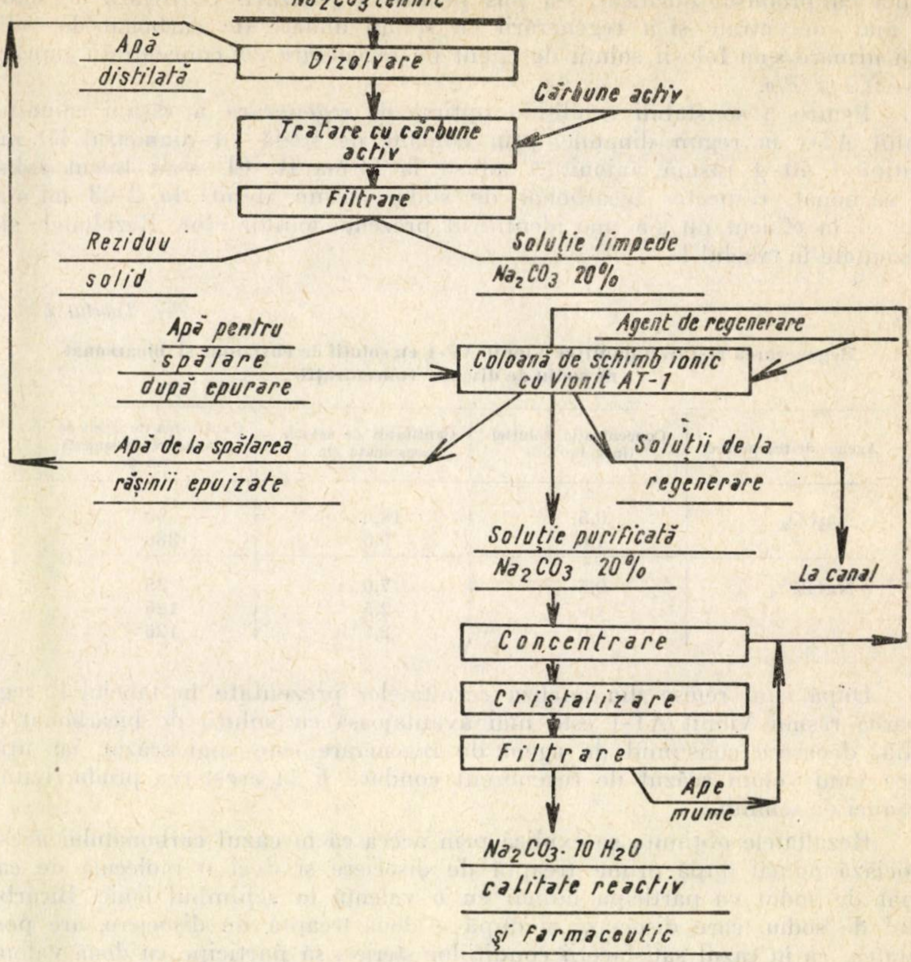


Fig. 4. — Schema tehnologică de purificare a carbonatului de sodiu tehnic prin procedeul de schimb ionic.

Tabelul II

Compoziția sodei calcinate tehnice

Nr. crt.	Substanța	Conținut (în %)
1	Carbonat de sodiu anhidru	98,5
2	Clorură de sodiu	1,00
3	Substanțe insolubile în apă	0,2
4	Oxizi de fier	0,006

Descrierea procesului tehnologic aplicat

O cantitate de 160 kg sodă calcinată de calitate tehnică se dizolvă în 640 l apă într-un vas de dizolvare prevăzut cu sistem de agitare și manta de răcire. Pentru dizolvare se folosesc apele de spălare a rășinii schimbătoare

de anioni după epuizare și se completează cu apă distilată. După dizolvarea completă a sodei în vasul de agitare se adaugă 1 kg cărbune activ marca CF-1, se agită în continuare 10 minute și se filtrează pe un filtru cu pînză. Soluția limpede, cu o concentrație de 20% NA_2CO_3, se trimite la purificare de impuritățile de clorură de sodiu prin schimb anionic.

În faza de purificare prin schimb ionic s-a utilizat o coloană de sticlă industrială Jena, cu diametrul 100 mm și înălțimea de 2 000 mm. La partea superioară a coloanei s-a montat un rezervor din același tip de sticlă, cu o capacitate de 50 l, prevăzut cu un ventil de reglare a debitului. În partea inferioară a coloanei s-a montat o placă perforată din polietilenă pentru susținerea masei de rășină schimbătoare de ioni. Coloana a fost încărcată cu 4 kg (calculat la stare uscată) anionit puternic bazic Vionit AT-1 și a fost adusă în forma carbonatică cu o soluție de $NaHCO_3$ 6%, consumîndu-se o cantitate de 4,6 kg $NaHCO_3$.

Soluția de carbonat de sodiu tehnic 20% s-a trecut prin coloana de schimb ionic cu un debit de 0,1—0,11 l/min. S-a colectat afluentul pînă la un conținut de 0,0005 g ioni clor calculat la 100 g carbonat de sodiu cristalizat cu 10 molecule cu apă, aceasta constituind produsul de puritate corespunzătoare cantității „c.p.". În continuare s-a colectat efluent pînă cînd concentrația ionilor clor a atins un conținut de ioni clor 0,001 g raportat la 100 g carbonat de sodiu cristalizat cu 10 molecule de apă, puritate corespunzătoare calității „p.a.". S-a regenerat apoi rășină anionică utilizînd 2,5 kg $NaHCO_3$ sub formă de soluție 6% și în continuare s-au mai efectuat două cicluri de purificare. Întreaga cantitate de soluție de carbonat de sodiu tehnic s-a purificat în trei cicluri de purificare prin schimb ionic. Trebuie remarcat că de fiecare dată coloana nu a ajuns la saturare, existînd rezerva pentru purificare în continuare, dar s-ar fi obținut un produs cu limitele depășite în ioni clor pentru calitățile „c.p." și „p.a.".

Soluția astfel purificată se trimite la concentrare prin evaporare, unde se aduce la o concentrație de cca 32%, apoi se trimite la cristalizare. Se filtrează pe centrifugă, apele mume conținînd numai substanță purificată se recirculă în faza de concentrare, iar carbonatul de sodiu cristalizat se usucă ușor la aer și se trimite la ambalaj.

Din șarja elaborată în urma prezentului studiu s-au obținut două loturi de cîte 100 kg $Na_2CO_3 \cdot 10\ H_2O$ de calitate c.p., conform foilor de analiză 3 980/14.VII.1966 și 4 095/18.VII.1966 și alte două loturi de cîte 100 kg $Na_2CO_3 \cdot 10\ H_2O$ conform foilor de analiză 3 955 și 3 956/13.VII.1966.

Discutarea rezultatelor

Rezultatele obținute la purificarea carbonatului de sodiu calcinat tehnic, la scară semiindustrială, au confirmat pe cele obținute în laborator, purificarea prin schimb ionic dovedindu-se deosebit de eficace.

După cum reiese din tabelul III, în cazul procedeului de purificare prin schimb ionic, pierderile nerecuperabile de materie primă se reduc substanțial.

Trebuie menționat faptul că rășina anionitică Vionit AT-1 nu era încă epuizată în momentul cînd s-a întrerupt procesul de purificare; existau încă rezerve pentru a se obține în plus o cantitate oarecare de carbonat de sodiu cristalizat de calitate purificat și farmaceutic. Chiar în această situație, un consum de agent de regenerare de 9,6 kg $NaHCO_3$ pentru șarja obținută conduce la un consum specific de 0,024 kg $NaHCO_3$/kg $Na_2CO_3 \cdot H_2O$ calitate c.p. sau p.a. (0,06 kg $NaHCO_3$/kg sodă calcinată). Acest consum este practic fără însemnătate, dacă se compară cu economia de materie primă.

Tabelul III

Date comparative privind procesul de purificare a sodei calcinate prin procedeul recristalizării și prin schimb ionic

Procedeul	Calitatea $Na_2CO_3 \cdot 10\ H_2O$ obținute	Consum specific sodă calcinată kg/kg	Pierderi practic nerecuperabile față de teoretic necesar (în %)	Alte consumuri	
				Cicluri dizolvare-concentrare-cristalizare	$NaHCO_3$ kg/kg sodă calcinată
Recristalizare	c.p.	1,350	260	2–5	—
	p.a.	0,85	128	1–3	—
Schimb ionic	c.p.	0,400	6,5	1	0,060
	p.a.	0,400	6,5		

Din tabelul III, de asemenea, reiese consumul redus de energie termică și electrică, de apă distilată pentru dizolvare, precum și de manoperă, prin compararea numărului de cicluri dizolvare-concentrare-cristalizare.

Rășina schimbătoare de anioni nu va influența în mod vizibil asupra prețului de cost al produsului, deoarece se folosește într-un număr mare de cicluri (1 500—2 000), nefiind supusă acțiunii unor agenți chimici puternici.

Avînd în vedere considerentele de mai sus, se poate trage concluzia că procedeul de purificare a carbonatului de sodiu tehnic cu ajutorul rășinilor schimbătoare de anioni, în scopul obținerii sodei cristalizate de calitate reactiv și farmaceutic va putea fi introdus în practica industrială curentă, avînd certe avantaje tehnico-economice.

BIBLIOGRAFIE

1. STEPIN B. D. și colab. — Metodî polucenia osobo cistîh neorganiceschih vescestv, Ed. Himia, Leningrad, 1969.
2. IONESCU T. — Schimbări de ioni, ed. I, Ed. tehnică, București, 1964.
3. WINACKER K., KÜCHLER L. — Tehnologie chimică anorganică, Ed. tehnică, București, 1962.
4. VOLFKOVICI S. I., EGOROV A. P., EPSTEIN D. A. — Tehnologie chimică generală, vol. I, Ed. tehnică, București, 1955.
5. * * * — Schimbători de ioni. Clasificare, caracteristici și tabele uzuale. Simpozion — Combinatul chimic Victoria, 1967.

Articol intrat în redacție la 10.VIII.1972.

Indicele de clasificare : 615.732.13—014.2

RÉSUMÉ

L. Lakatos, D. Turtoi — PROCÉDÉ DE PURIFICATION DU CARBONATE DE SODIUM TECHNIQUE AFIN D'OBTENIR LA QUALITÉ DE RÉACTIF ET CELLE D'USAGE PHARMACEUTIQUE

Le carbonate de sodium ayant les qualités c.p., p.a. et celles de produit pharmaceutique calciné ou cristallin, s'obtient en utilisant comme matière première la soude calcinée, qui est soumise à des cristallisations répétées jusqu'à ce qu'on arrive au degré de purification souhaité.

Le travail présente les résultats obtenus dans la phase de recherche de laboratoire des conditions de purification par échange ionique du carbonate de sodium, on propose un schéma technologique de purification et ensuite on y présenté les résultats obtenus dans la phase semi-industrielle.

En conclusion, on analyse les avantages et les désavantages du procédé de purification du carbonate de sodium technique et on opine que le nouveau schéma technologique peut être introduit dans la pratique courante. On y présente, de même, les voies d'amélioration continuelles de la technologie proposée.

ZUSAMMENFASSUNG

L. Lakatos, D. Turtoi — VORGANG ZUR REINIGUNG DES TECHNISCHEN NATRIUMKARBONATES UM DIE QUALITÄT EINES REAKTIVES UND FÜR PHARMAZEUTISCHEN GEBRAUCH ZU ERZIELEN

Das Natriumkarbonat mit den Qualitäten c.p., p.a. und für pharmazeutischen Gebrauch, als Kalzinat oder Kristall, erhält man aus kalziniertem Soda als Rohstoff nach wiederholten Kristallisierungen, bis man zum erwünschten Reinheitsgrad gelangt.

Vorliegende Arbeit zeigt die Ergebnisse einer Laborforschung, wobei die Reinigung durch Ionenaustausch des Natriumkarbonates erfolgte und ein technologisches Schema zur Reinigung vorgeschlagen wird. Anschliessend zeigt man die Ergebnisse die in der halbindustriellen Phase erzielt wurden.

Abschliessend werden die Vor- und Nachteile des Reinigungsvorganges des technischen Natriumkarbonates besprochen und man zieht die Schlussfolgerung, dass das neue technologische Schema in die Praxis eingeführt werden kann. Desgleichen zeigt man die Möglichkeiten um die vorgeschlagene Technologie auch weiter hin zu verbessern.

SUMMARY

L. Lakatos, D. Turtoi — A PROCEDURE FOR THE PURIFICATION OF TECHNICAL SODIUM CARBONATE FOR THE OBTENTION OF THE REAGENT AND PHARMACEUTIC QUALITIES

Sodium carbonate with "chemically pure" and "for analysis" grades or of the calcinated and crystalline pharmaceutical grades is obtained from soda ash that is repeatedly crystallized until the desired grade is achieved. The study presents the results obtained in the laboratory stage of the investigation of the conditions for the purification through ionic exchange of sodium carbonate. A technological scheme of purification is proposed and the results are also presented, obtained in the semiindustrial stage. The advantages are analized, as well as the inconvenients of the procedure for the purification of sodium technic carbonate and it is concluded that a new technological scheme can be introduced in the current practice. The ways are also indicated for the further improvement of the proposed technology.

РЕЗЮМЕ

Л. Лакатос, Д. Туртой — МЕТОД ОЧИСТКИ ТЕХНИЧЕСКОГО КАРБОНАТА НАТРИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КАЧЕСТВ РЕАКТИВА И ДЛЯ АПТЕЧНЫХ ЦЕЛЕЙ

Карбонат кальция, обладающий качествами с.р., р.а., а с апатечной точки зрения в форме кальцината или кристаллов получается, применяя в качестве сырья кальцинированную соду, которая подвергается повторной кристаллизации до желаемой степени очистки.

В статье излагаются результаты полученные в стадии лабораторного исследования услозий очистки при помощи ионового обмена карбоната натрия и предлагается технологическая схема очистки вместе с изложением результатов, полученных в полупромышленной стадии.

В заключение анализируются преимущества и недостатки метода очистки технического карбоната натрия. Авторы приходят к выводу, что новая технологическая дхема может быть использована в рамках обычной практики. Излагаются также пути сальнейшего улучшения предлагаемой технологии.

RECENZII

DROGENKUNDE. LEHRBUCH FÜR DIE BERUFSBILDUNG (CUNOAŞTEREA DROGURILOR. MANUAL PENTRU FORMAREA PROFESIONALĂ)

COLECŢIA „DER APOTHEKENFACHARBEITER"

Hannelore Münch

116 p., 44 fig., Ed. Volk und Gesundheit, Berlin, 1972

În vederea unei bune pregătiri a tehnicianului de farmacie, în cadrul colecţiei „Der Apothekenfacharbeiter" a apărut manualul „Cunoaşterea drogurilor" care sînt utilizate în medicina şi farmacia modernă şi care sînt cuprinse în DAB 7-DDR. În partea primă a manualului sînt cuprinse noţiunile de drog, părţi utilizate din plante, un scurt istoric şi stadiul actual al drogurilor în terapie.

Capitolul 2 cuprinde noţiuni de botanică, insistîndu-se asupra structurii interne şi externe a plantelor ; ele se referă la celulă, protoplast, conţinut, peretele celular, organe, rădăcină, tulpină şi frunză, formarea şi rezistenţa ţesuturilor.

În capitolul următor „principii active din droguri" sînt redate noţiunile cu privire la alcaloizi, substanţe amare, taninuri, uleiuri eterice, glicozizi cardiotonici, saponine, antrachinone, flavonoide, dîndu-se exemplificări şi localizarea acestora în diversele părţi ale plantelor.

Capitolul 4 se referă la obţinerea drogurilor : prin recoltarea plantelor medicinale din flora spontană, de la plantele de cultură şi pregătirea lor ; formele comerciale şi formele de utilizare (cap. 5), precum şi condiţiile de păstrare şi limitele timpului de conservare (cap. 6).

Capitolul 7 (p. 51—103), cel mai extins, cuprinde descrierea drogurilor prevăzute de DAB 7-DDR. Acesta se referă la plante folosite în întregime (*Fucus, Lichen islandicus*), spori (*Lycopodium*), rădăcini (*R. Althaeae, Gentianae, Ipecacuanhae, Liquiritiae, Ononidis, Petroselini, Rathaniae, Rhei, Valerianae*), rizomuri (*Rh. Calami, Curcumae zanthorrhizal*), scoarţă (*C. Frangulae, Quercus*), frunze (*Folia Betulae, Mellissae, Menthae piperitae, Salviae, Sennae, Thymi*), flori (*fl. Chammomillae, Sambuci, Tiliae*), fructe (*Fr. Carvi, Cynosbati, Foeniculi, Juniperi*), seminţe (*Semen lini*), herba (*H. Absinthii, Belladonnae, Chelidonii, Equiseti, Millefolii, Plantaginis*). Pentru fiecare în parte se descriu provenienţa, caracterele morfologice, organoleptice, conţinut, modul de întrebuinţare şi conservare.

Sînt prezentaţi în continuare produşii extraşi din plante : amidonuri, uleiuri grase (*Ol. Arachidis, Lini, Olivarum*), uleiuri eterice (*Ol. Anisi, Carvi, Citri, Eucalypti, Foeniculi, Pini, Thymi*), rezine şi balsamuri (*Colophonium, Myrrha, Bals. peruvianum*), materii mucilaginoase (*Gummi arabicum, Tragacantha, Agar*), sucuri (*Opium*).

În ultimul capitol (8) se descriu drogurile provenite din regnul animal (*Hirudo, Ol. Jecoris, Ol. pedum tauri, Gelatina, Cera lanae*).

În final, într-un tabel sinoptic, sînt cuprinse drogurile utilizate pentru preparări industriale şi care sînt incluse în anexa 14 a DAB 7-DDR. Acest tabel cuprinde denumirea drogului şi a plantei de la care provine, atît în limba germană, cît şi latină, principiile active conţinute şi indicaţia terapeutică.

Manualul se încheie cu un index alfabetic de materii.

Lucrarea, aşa cum este concepută, într-un stil clar, ştiinţific, cu text însoţit de figuri, redînd noţiunile esenţiale privind cunoaşterea drogurilor, este deosebit de utilă pentru pregătirea profesională a tehnicianului de farmacie, ca şi a celor dornici de a cunoaşte produsele vegetale folosite în medicină şi farmacie.

I. Popa

TOXINS OF ANIMAL AND PLANT ORIGIN (TOXINE DE ORIGINE ANIMALĂ ŞI VEGETALĂ)

Editată de A. de Vries, E. Kochva,

vol. 2., 821 p., Ed. Gordon-Breach Science Publishers, Londra, Paris, 1972

Cel de al 2-lea volum înglobînd lucrările prezentate la cel de al II-lea Simpozion internaţional asupra toxinelor animale şi vegetale, care a avut loc în februarie 1970, la Tel-Aviv, cuprinde capitolul III de biochimie (şi alte specii în afară de şerpi) şi capitolul IV de farmacologie.

Capitolul III care include 11 lucrări se referă în general la biochimia veninurilor : veninul de păianjen, de *Heloderma* (şopîrlă), toxina speciilor de *Bombina*, structura neurotoxinelor scorpionului, purificarea toxinelor din scorpionul nord-american *Centruroides sculpturatus*, asupra chimiei toxinelor marine, toxina din *Clostridium botulinum*, chimia, farmacologia şi toxicologia glicozizilor steroidici, toxina din *Gymnodinium breve*, alcaloizi veninoşi şi proteine toxice.

Capitolul IV de farmacologie include lucrări privind : biochimia şi farmacologia veninurilor de şarpe, efectele bungarotoxinei, agenţi direct litici din veninuri de animale, efectul veninurilor de şarpe şi de albină asupra funcţiei şi hemodinamicii cardiovasculare, efectul hemoraginei din *Vipera palaestinae* asupra coagulării sîngelui, rolul bradikininei din veninul de *Bothrops jararaca*, efectul veninului de scorpion, a toxinei din *Eledone cirrosa* (cefalopod), acţiunea toxinelor din *Gymnodinium breve* asupra otrăvii mitotice Withaferina A, izolată din frunzele de *Withania somnifera* (solanacee), acţiunea cancerigenă a Elaiomicine, metabolit al *Streptomyces hepaticus*.

Capitolul se încheie cu un studiu teoretic şi experimental de fixare a toxicilor şi medicamentelor de macromoleculele proteice.

I. Popa

EVALUAREA ADITIVELOR ALIMENTARE. ORGANIZAŢIA MONDIALĂ A SĂNĂTĂŢII.

Seria de rapoarte tehnice nr. 488, Geneva, 1972, 44 p.

Publicaţia cuprinde cel de al 15-lea raport al comisiei mixte FAO/O.M.S. a experţilor în aditive alimentare şi întocmit în urma reuniunii care a avut loc la Roma, la 16—24 iunie 1971. Aceasta a avut ca obiect : evaluarea utilizării de aditive în alimente destinate copiilor ; stabilirea de norme pentru unele aditive alimentare şi supunerea acestora unei evaluări toxicologice ; examinarea eficacităţii tehnice a unor antioxidanţi.

În problema aditivelor în alimente pentru copii s-a examinat un proiect de raport care a cuprins : enunţarea principiilor pentru acceptabilitatea aditivelor, evaluarea inocuităţii acestora şi examinarea acelora care au ridicat unele probleme. S-a luat în considerare şi prezenţa reziduurilor de contaminaţi. Raportul privind aceste probleme (anexa 3) a inclus problema pesticidelor şi contaminanţilor, a agenţilor chimici de conservare, coloranţi, emulsionanţi, stabilizanţi, aromatizante, antioxidanţi, substanţe tampon, consideraţii toxicologice şi discuţii asupra aditivelor : amidonuri modificate, acid lactic, nitraţi şi nitriţi, fosfaţi, calciu, compuşi de sodiu.

Comitetul a examinat în special trei mari grupe : enzime, amidonuri modificate şi compuşi diverşi.

Enzimele sînt utilizate în industria alimentară pentru acţiunea lor selectivă şi specifică asupra unor componenţi ai produselor alimentare. După obţinerea modificării urmărită, ele pot rămîne intacte, inactivate, denaturate sau eliminate. În general preparatele de enzimă nu sînt monovalente. Enzimele constituie o nouă categorie de aditive alimentare şi trebuie luată în considerare şi evaluarea lor toxicologică. Trebuie dată o importanţă şi problemei riscurilor care pot rezulta din cauza prezenţei toxinelor, mai cu seamă a micotoxinelor în preparatele enzimatice de origine microbiană. Inhalate sau în contact cu pielea, enzimele şi proteinele prezente în aceste preparate pot suscita reacţii alergice.

S-au luat în considerare enzimele din diverse surse : din ţesuturile comestibile ale animalelor (cheag, pepsina, tripsina, lipaza animală şi catalaza), din părţile comestibile ale plantelor (malţ, papaina, bromelaina) şi cele care derivă de la microorganisme tradiţional considerate ca fiind constituenţi ai alimentelor sau normal utilizate în prepararea alimentelor (*Saccharomyces, Lactobacillus* şi *Streptococcus*-ul acidului lactic).

Printre microorganismele nepatogene întîlnite ca contaminante ale articolelor alimentare figurează varietățile de *Baccillus subtilis, B. cereus* și *Aspergillus niger.*

Pentru enzimele care derivă de la microorganisme mai puțin cunoscute se impune un studiu toxicologic.

Unele dintre amidonurile nemodificate sînt foarte puțin cercetate ; din lista enumerată în raport rezultă că acestea au tendința cînd se găsesc în regimul alimentar în proporție ce depășește 10%, să provoace la animale diaree și o umflare a cecumului, fără ca aceste fenomene să fie însoțite de vreo anomalie histopatologică, fapt care de altfel are loc și cu amidonuri nemodificate din cauza tranzitului și a peristaltismului intestinal.

În cadrul aditivelor diverse au fost examinați coloranții cu caramel, săruri de colină, dimetilpolisiloxan, metenamina, esteri și acizi grași oxidați, celuloza microcristalină, alginatatul de propilenglicol, acidul stearillactillactic, staniul și clorura stanoasă. La prepararea coloranților cu caramel prin procedeul cu amoniac (acțiune asupra glucozei cînd se formează urme de metil-4-imidazol și alți compuși heterociclici azotați) este necesar studiul efectelor produșilor rezultați (la folosire pe termen lung). Sărurile de colină sînt folosite ca succedanee ale sării, dar și pentru ameliorarea gustului unor băuturi alcoolice. În privința staniului lipsesc cercetări privind diversele combinații în care acest element este prezent în alimente și băuturi conservate ; contaminarea prin recipient este o reacție complexă, care poate fi influențată prin prezența în produs a unor ioni ca nitrat, oxalat sau potasiu. El pare a fi legat de compuși polifenolici sau proteine și adesea a fost incriminat în diversele episoade de *tulburări* gastro-intestinale și problema trebuie privită sub unghiul riscului toxicologic.

A fost examinată și eficacitatea unor antioxigeni (acid ascorbic, palmitat de ascorbil, galații de propil, octil, dodecil, EDTA-Na_2Ca etc.), și care sînt folosiți în industria alimentară pentru a preveni diversele alterări produse prin oxidare ; rîncezirea materiilor grase, decolorarea produselor de carne, brunificarea enzimatică a fructelor și legumelor, deteriorarea oxidativă a unor sucuri. Deteriorarea organoleptică poate fi însoțită de o pierdere a valorii nutritive și formarea de substanțe toxice.

În încheierea raportului, comitetul a făcut o serie de recomandări pentru examinarea aditivelor alimentare mai puțin studiate, de a evalua riscurile, de a pregăti norme și de a analiza eficacitatea lor, de a face cercetări asupra aditivelor alimentare destinate copiilor, de a studia problema compușilor de staniu. De asemenea, de a stimula elaborarea de metode pentru identificarea microorganismelor care servesc la fabricarea preparatelor de enzime comerciale, a toxicității metaboliților din medii de cultură și unele investigații toxicologice complementare.

Raportul este însoțit și de 6 anexe, dintre care anexa 3 se referă la aditivele în alimentele pentru copii.

I. Popa

UNII FACTORI DE FORMULARE CARE INFLUENŢEAZĂ EFICACITATEA SISTEMELOR DE ELIBERARE A MEDICAMENTULUI, **Dale E. Wurster**, *J. Mond. Pharm.*, 1971, 15, 1, 21—51

S-a putut dovedi în ultimul deceniu că formulările faramceutice pot afecta răspunsul terapeutic din partea medicamentelor. Astfel, sistemul fizico-chimic al formei farmaceutice, componenţii chimici ai sistenului, tratamentul fizic în cursul preparării, starea fizică a medicamentului şi forma chimică au importanţă în controlul vitezei liberării medicamentului din sistemul fizic spre cel biologic. Lucrarea se referă îndeosebi la preparate orale.

Orice influenţă care micşorează sau măreşte viteza liberării medicamentului, în vederea absorbţiei sale, este de o mare importanţă, dar aceste influenţe sînt modificate fie prin procedeele tehnologice sau prin materialele folosite în respectiva formulare şi obţinerea produsului.

Orice creştere a tăriei (durităţii) tabletei poate rezulta din cauza componenţelor, a forţei de compresiune sau a ambelor, ceea ce se traduce printr-un timp prelungit de dezagregare, care afectează viteza de dizolvare a medicamentului. Unul dintre factori îl constituie substanţele utilizate ca liant. O mărime a forţei de compresiune măreşte tăria tabletei şi a densităţii, întîrziind liberarea medicamentului. Tableta se poate rupe şi prin mărirea suprafeţei de contact creşte cantitatea dizolvată în unitatea de timp.

Caracteristicile fizice ale mărimii particulelor (îndeosebi a acelora mici, care oferă o suprafaţă mare de contact), influenţează mult absorţia, atingînd niveluri plasmatice ridicate nu numai pentru tablete, dar şi pentru suspensii lichide şi suspensii parenterale.

Solubilitatea unui medicament şi cinetica sa de dizolvare sînt influenţate de forma polimorfă. Forma polimorfă B a palmitatului de cloramfenicol este mai solubilă decît forma A ; ampicilina anhidră este mai solubilă în comparaţie cu forma de ampicilină trihidrat ; în ambele exemple o mărire a solubilităţii conduce la niveluri sanguine mai ridicate.

Solubilitatea şi viteza de dizolvare pot fi modificate şi de forma sub care se găseşte medicamentul considerat (tipul de sare, ester etc.).

Chiar componenţii chimici dintr-o formulare pot influenţa transferul pe mai multe căi. Prezenţa substanţelor insolubile împiedică apa de a penetra tabletele şi capsulele şi astfel măresc timpul de dezagregare şi micşorează viteza de dizolvare a medicamentului, furnizînd niveluri plasmatice scăzute.

Deşi adesea se admite că substanţele chimice în stare solidă sînt foarte stabile, procedeele tehnice : cum sînt compresiunea şi măcinarea (triturarea), pot modifica forma fizică a solidelor şi solubilitatea.

Un parametru fizic care poate fi modificat este coeficientul de distribuţie al medicamentului din forma farmaceutică şi membrana celulară. Dacă transferul medicamentului din sistemul fizic spre membrană este mărit prin unele mijloace, atunci coeficientul de permeabilitate al substanţelor în membrană va fi crescut. Astfel, viteza de absorbţie a barbitalului este mai mare cu cît creşte fracţiunea neionizată.

S-a observat că medicamentele care se leagă puternic de membrană au viteza de transport scăzută. Este, de asemenea, logic de a se admite că energiile mari de activare observate pentru transportul unor compuşi rezultă din legarea medicamentului de membrană. Prin urmare, orice influenţă care tinde să ajute desorbţia (micşorarea căldurii de activare pentru desorbţie) ar ajuta procesul de transport.

I. Popa

ANTIBIOTICELE ȘI CĂILE URINARE: VI. AMINOSIDINA, **G. Benzi, E. Arrigoni, L. Sanguinetti, F. Berte,** *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1971, *194*, 2, 233—237

Aminosidina — un antibiotic cu structură de oligozaharid, nu se absoarbe din tractul digestiv după administrare orală, dar după injectare se elimină prin urină și se concentrează pînă la 1 000 mcg/ml, după trei zile de tratament cu 1,5 g substanță pe zi.

Atingerea unei astfel de concentrații urinare face ca antibioticul să fie util în tratamentul infecțiilor căilor urinare, dar totodată pune problema dacă substanța are sau nu influență asupra tonusului și motilității căilor respective. Aceasta mai ales că aminosidina *in vitro* și *in situ* scade motilitatea căilor biliare.

Autorii cercetează acțiunea aminosidinei asupra vezicii urinare și ureterelor recoltate de la diferite specii animale.

Studiile *in vitro*, precum și cele *in vivo* arată că substanța — ca și alte antibiotice cum sînt ampicilina, gentamicina, clorafenicolul — produce relaxarea musculaturii netede din vezica urinară și căile urinare, antagonizînd efectul contracturant al clorurii de bariu, histaminei și serotoninei.

Elena Cristea

D. Granftter, H. Geizerova, Arch. int. *Pharmacodyn.*, 1971, 193, *1*, 73—79

Efectul de scădere al lipidelor din sînge produs de clofibrat (CPIB) este cunoscut și stă la baza utilizării lui în terapeutică. Asocierea clofibratului cu androsteronul (Atromid) produce o creștere a activității lipoproteinlipazei și s-a crezut că această activare ar putea să fie unul din factorii care intervin în efectul hipolipemic al produsului.

Autorii studiază efectele *in vitro* și *in vivo* ale clofibratului asupra activității lipoproteinlipazei la șobolan, precizînd că sub influența tratamentului respectiv are loc o inhibare a enzimei din cord și din țesutul adipos epidimal.

Clofibratul inhibă și activitatea lipoproteinlipazei serice umane, dar nu are efect asupra activității lipolitice a serului normal de șobolan.

Elena Cristea

ACȚIUNEA ACIDULUI PICRIC ASUPRA EFECTELOR PRODUSE DE UNELE SUBSTANȚE ACTIVE PE S.N.C. ÎN SPECIAL OPIACEE, **F. Huidobro,** Arch. int. Pharmacodyn., 1971, 192, 2, 262—364

Într-o lucrare anterioară, autorul a stabilit că acidul picric crește efectul analgezic al morfinei la șoarece. Dar mecanismul de acțiune al acidului picric este diferit de cel al cicloheximidei studiate în aceleași condiții.

Se continuă cercetarea respectivă prin urmărirea efectului acidului picric asupra acțiunii analgezice a meperidinei, metadonei și pentazocinei ca și asupra efectelor altor substanțe cu acțiune pe sistemul nervos central cum sînt: neptobarbitalul, pentetrazolul și amfetamina.

Studiul efectului analgezic se face folosind metoda plăcii încălzite și exprimarea rezultatelor se face prin: „indicele analgezic".

Acidul picric potențează acțiunea analgezică a metadonei și meperidinei și are un efect mai redus în asocierea cu pentazocina. Acidul picric nu produce somn, dar crește durata somnului dat de pentobarbital cu 97,2%, însă nu influențează efectul convulsivant al pentetrazolului și nici hipermotilitatea produsă de amfetamină.

Elena Cristea

VII: AMINOSIDINA, **G. Benzi, E. Arrigoni, L. Manzo, M. Bernardi,** *Arch. int. Pharmacodyn., 1971, 194*, 2, 233—237

Studiile anterioare au permis autorilor să stabilească efectul antispastic musculotrop al aminosidinei — antibiotice cu structură de oligozaharid.

În continuare se cercetează efectul antibioticului asupra mușchilor netezi din bronhii și acțiunea asupra respirației la cîine.

Substanța înlătură *in vitro* spasmul acetilcolinic și baritic al bronhiei izolate de cîine, fiind de două ori mai activă decît ampicilina.

Asupra respirației, aminosidina — după administrarea i.v. — produce inițial o creștere a frecvenței, cu scăderea volumului respirator pe minut, urmată de diminuare moderată a frecvenței cu creșterea ventilației pulmonare.

Elena Cristea

CONTENTS

1883

Page

Editorial

P. Ionescu-Stoian — *Twenty years of publication.* 129

Original Contributions. Experimental Studies

C. Baloescu — *Infra-red Spectrophotometry Applied to the Quantitative Determination of Sulphonamides. Note I. Dosage of Sulphanilamide, Sulphamethoxydiazine and of sulphadimethoxyne* 131

D. Oţeleanu, Matilda Rosetti, Maria Agnes Dimitriu — *Studies Concerning the Influence Exerted by 2-((p-Toluene-Sulphamido)-5-R-Mercapto-1,3,4-Thiadiazoles on the Activity of Glucose-Phosphatase From the Rat Liver.* . . . 143

Adriana Popovici, Viorica Ardeleanu — *Onguents With Liposoluble Vitamins. Note II. Biopharmaceutical Studies on the Percutaneous Resorption of Vitamin A From Onguents* 155

Al. Pastia, Aneta Verbuţă, Margareta Ianovici-Buzilă, N. Pătraşcu, Aneta Adam, Zinica Ionescu — *The Study of Some Pharmaceutical Forms Prepared With Indigenous Hydrogenated Fats* 163

St. Moisescu — *The X-ray Diffraction in the Study of Systems of Substances of Pharmaceutical or of Biological Interest. Note II. Kynetics of the Degradation of Crystalline Networks of the Acetyl-Salycilic Acid and of Aminophenazone Associated in a solid Phase* 169

L. Lakatos, D. Turtoi — *A Procedure for the Purification of Technical Sodium Carbonate for the Obtention of the Reagent and of the Pharmaceutical Qualities* 179

Reviews

Surveys

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

От редакции

П. Ионеску-Стоян — *20 лет со дня выпуска первого номера нашего журнала* 129

Оригинальные работы и экспериментальные исследования

К. Балоеску — *Спектрофотометрия в инфракрасных лучах применяемая для количественного определения сульфамидов. Сообщение I. Количественное определение сульфаниламида сульфаметаксидиазина и сульфадиметоксина* 131

Д. Оцеляну, Наталия Росетти, Мария Агнес Димитриу — *Исследования по вопросу влияни оказываемого 2-(р-толуен-сульфамида)-5-R-меркапто-1,3,4-диазолами на деятельность глюкозо-6-фосфатазы печени крысы* . . 143

Адриана Попович, Виорика Арделяну — *Мази содержащие жирорастворимые витамины. Сообщение II. Биофармацевтические исследования по вопросу накожного всасывания содержащегося в мазях витамина А.* . . . 159

А. Пастия, Ачета Вербуцэ, Маргарета Янович-Бузилэ, Н. Патрашку, Ачета Адам, Зиника Ионеску — *Исследование некоторых аптечных форм приготовленных на местных гидрогенизированных жирах* 163

Шт. Моисеску — *Метод инфракции Х-лучей при исследовании некоторых систем из веществ, представляющих фармацевтический или биологический интерес, Сообщение II. Кинетика расщепления кристаллических сетей ацетилосалициловой кислоты сочетанных в плотной фазе* 169

Л. Лакатос, Д. Туртой — *Метод очистки технического карбоната натрия для получения качеств реактива и для аптечных целей* 179

Рецензии

Рефераты

FARMACIA Nr. 3/1973

1973 JUL 3 1

SUMAR

Pag.

Editorial

P. Ionescu-Stoian — *La douăzeci de ani de la apariție* 129

Lucrări originale. Cercetări experimentale

C. Baloescu — *Spectrofotometria în infraroșu aplicată la determinarea cantitativă a sulfamidelor. Nota I. Dozarea sulfanilamidei, sulfametoxidiazinei și sulfadimetoxinei* 131

D. Oțeleanu, Matilda Rosetti, Maria Agnes Dimitriu — *Cercetări privind influența exercitată de 2-(p-toulen sulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli asupra activității glucozo-6-fosfatazice din ficatul de șobolan* 143

Adriana Popovici, Viorica Ardeleanu — *Unguente cu vitamine liposolubile. Nota II. Cercetări biofarmaceutice asupra resorbției percutane a vitaminei A din unguente* 155

Al. Pastia, Aneta Verbuță, Margareta Ianovici-Buzilă, N. Pătrașcu, Aneta Adam, Zinica Ionescu — *Studiul unor forme farmaceutice preparate cu grăsimi hidrogenate indigene. Nota I.* 163

St. Moisescu — *Metoda difracției de raze X în cercetarea unor sisteme de substanțe de interes farmaceutic sau biologic. Nota II. Cinetica degradării rețelelor cristaline ale acidului acetilsalicilic și aminofenazonei asociate în faza solidă* 169

L. Lakatos, D. Turtoi — *Procedeu de purificare a carbonatului de sodiu tehnic în scopul obținerii calității reactiv și uz farmaceutic* 179

Recenzii

Referate

„Taxele poștale plătite în numerar pe anul 1973, conform aprobării D.P.D.P. Nr. 137/7225/1972"

I.P.I. — c. 2591

41.500

Lei 6

E 2159

R

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

RETEAUA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil: prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct: prof. E. CIONGA
Secretari de redacție: farm. ȘT. TĂMĂȘDAN
farm. VASILICA-TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEȘAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, prof. D. CONSTANTINESCU, prof. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FĂRȘIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. M. LUPAȘ, farm. AL. MATEI, (Pitești), prof. GH. NICULESCU, conf. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ȘTEFĂNESCU, conf. N. ȚUCHEL

4

APRILIE 1973

SOMMAIRE

Page

Travaux originaux. Recherches expérimentales

P. Ionesco-Stoian, Petra Ban, I. Andrei, Elena Georgesco, Dorina Dincă, D. Hurduc, E. Savopol, Valentina Barcaru — *La compatibilité entre enzymes et agents de suspension tensio-actifs* 193

I. Formanek, G. Rácz — *La présence des principes anthracéniques contenus dans le Rubia tinctorum L. dans d'autres représentants de la famille des Rubiaceae* 201

N. Ţuchel — *Étude comparative du procès d'hydrolyse sous l'action des ultrasons et de la chaleur* 209

V. Zotta, Jana Soare — *Recherches dans la série des thiosemicarbazides 1,4-disubstitués avec des radicaux aromatiques. Note II. Dérivés nouveaux de cyclisation avec la structure thidiazolique* 215

G. Logaras, A. G. Paradelis, S. Macris, T. Kyratzidis, C. Triantaphyllidis — *La potentiation entre l'activité de la d-tubocurarine et du pancuronium sur le blocage neuro-musculaire durant une application combinée* . . 223

Gr. Maltezeanu, V. Dobre, I. Mogoş — *Problèmes de la chimiothérapie anticancéreuse. Note IV. La toxicité exercée sur le porteur de tumeur et quelques aspects en rapport avec la dose de cytostatique administrée* 229

Şt. Moisesco — *La méthode de diffraction de rayons X pour l'étude de quelques systèmes de substances qui présentent un intérêt pharmaceutique ou biologique. Tote III. La dépendance des constantes de la vitesse de dégradation des réseaux cristallins de l'acide acétylsalicylique et de l'aminophénazone associés dans la phase solide et conservés dans l'atmosphère saturée de vapeurs d'eau, des fractions en poids des composantes des mixtures initialement binaires* 243

De l'activité de l'Union des Sociétés de Sciences Médicales

Analyses

Comptes rendus

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Pogresului nr. 8. — Telefon 13.89.73

VOLUMUL XXI Numărul 4 APRILIE 1973

ORSZÁGOS ... 1883

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Compatibilitatea enzimelor cu agenții de suspensie și tensioactivi

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, I. Andrei, Elena Georgescu, Dorina Dincă — Facultatea de farmacie, București

D. Hurduc, E. Savopol, Valentina Barcaru — I.C.S.M.C.F.

În ultimii ani enzimele ocupă un loc din ce în ce mai important în terapeutica modernă. Ele sînt condiționate sub diferite forme farmaceutice : comprimate, injectabile, pulberi sterile pentru aplicație locală, unguente, supozitoare etc.

În aceste forme farmaceutice sînt prescrise fie singure, fie asociate cu antibiotice, hormoni corticosteroizi de sinteză, heparină etc.

Condiționarea acestor enzime necesită uneori adjuvanți ca agenți tensioactivi, macromolecule, conservanți etc.

Din această cauză lucrarea prezentă studiază asocierile unor enzime mai uzuale cu diferiți agenți tensioactivi și macromolecule, în vederea unor aplicări practice.

Aceste asocieri pot duce la incompatibilități. Astfel, prin acțiunea competitivă de fixare a substratului și al adjuvanților pe centrii activi ai enzimei ar putea interveni o încetinire sau o accelerare a vitezei de reacție (1, 2, 3, 4, 5, 6).

În cazul enzimelor multivalente, ocuparea unui centru activ de către substrat influențează în sensul accelerării sau încetinirii ocupării celui de al doilea loc, încît un studiu sistematic necesită experimentări cinetice care să poată caracteriza sistemul cu ajutorul unor mărimi fizice determinante înainte și după asociere.

Cercetările noastre viitoare își vor axa atenția în această direcție. Realizarea acestor studii trebuie făcută pe substrate specifice sintetice standardizate, care să ducă la rezultate reproductibile.

În lucrarea de față am folosit pentru tripsină substanțe proteice naturale, care ne dau informații asupra activității globale enzimatice, fără să reușească să evidențieze căile prin care se obține această activitate.

În scopul urmărit de noi aceste substrate ne-au dat informații utile cu privire la asocierile studiate.

Enzimele luate în studiu sînt: tripsina, hialuronidaza, lipaza, trombina.

Substratele folosite sînt: hemoglobina, acidul hialuronic, polisorbatul 20, fibrinogenul.

Tripsina a fost studiată singură și în asociație cu polietilenglicolul 4 000 laurilsulfatul de sodiu prin metoda Anson. Activitatea s-a exprimat în UT/Hb la 35,5° (7,8).

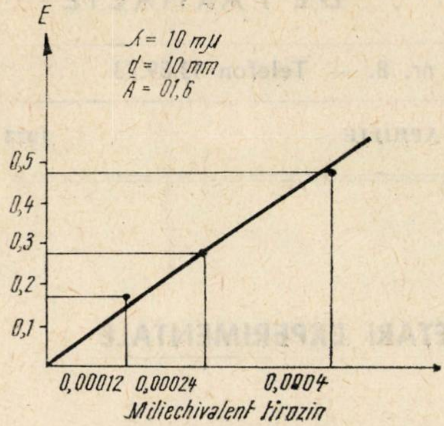


Fig. 1

S-a folosit o curbă standard de tirosină, care este redată în fig. 1.

Cu ajutorul curbei s-au determinat cantitățile de tirozină exprimate în miliechivalenți X 10^4 (pentru comoditate de lucru), din extincțiile măsurate la lungimea de undă 610 mμ.

Valorile de tirozină astfel găsite au fost transformate cu ajutorul curbei de activitate din fig. 2, în UT/Hb la 25° și în continuare s-au recalculat aceste unități pentru temperatura de 35,5° prin înmulțirea cu factorul 1,78 scos din calcul.

Aceste recalculări au fost necesare întrucît preparatul folosit de noi a fost standardizat la temperatura de 35,5°.

Într-o primă serie de experiențe s-a urmărit comportarea tripsinei la asociere cu polietilenglicolul 4 000 și laurilsulfatul de sodiu în concentrații care au variat între 0,5 și 5%, menținîndu-se constantă cantitatea de enzimă.

Într-o a doua serie de experiențe, s-a cercetat influența polietilenglicolului 4 000 în concentrație de 2% asupra cineticii reacției de formare a tirozinei de pe urma acțiunii proteolitice a tripsinei pe substrat de hemoglobină.

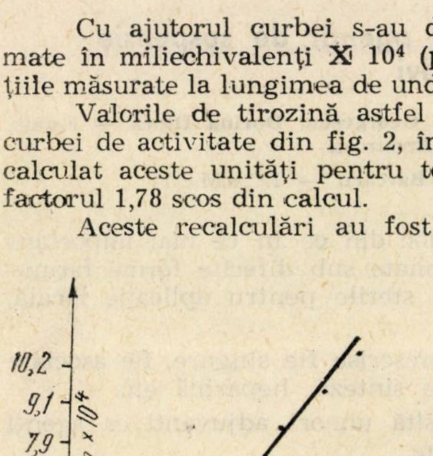


Fig. 2

Am considerat necesar un astfel de studiu pentru a se putea stabili dacă compatibilitatea sistemului studiat se menține în timp, din punct de vedere al activității triptice. În acest sens

s-au comparat curbele care redau dependența de timp pentru enzima pură, respectiv enzima asociată cu tensioactivul studiat.

Întrucît experiențele s-au făcut în diverse zile, a fost necesară determinarea curbei martor (pentru enzima pură) pentru fiecare experiență în parte.

Curba obținută este redată in fig. 3.

Procedeul utilizat pentru studierea acestei cinetici a fost acela al ,,înghețării echilibrului" folosit în cinetica chimică pentru determinarea vitezei și ordinului de reacție.

În cazul nostru inghețarea echilibrului s-a făcut cu ajutorul acidului tricloracetic 0,3 M, care precipită proteina nedigerată, dînd astfel posibilitatea să se determine concentrația tirozinei eliberată pînă la acel moment.

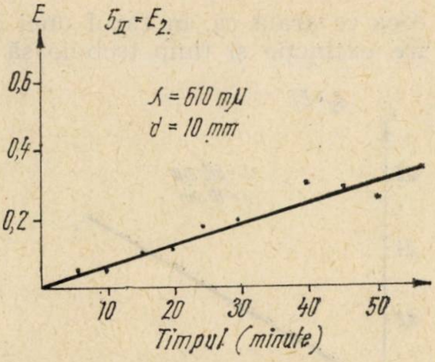


Fig. 3

După cum se vede, alura curbei nu se modofică, ci rămîne o dreaptă în domeniile de concentrație și de timp studiate, ceea ce pledează pentru o cinetică de ordinul zero și pentru menținerea compatibilității în timp.

Într-adevăr, se știe că în cazul unei cinetici de ordinul zero, viteza de reacție este constantă în timp, adică în cazul nostru :

$$1)\ \frac{dx}{dt} = K', \text{ în care}$$

x = molii de tirozină formați pînă la timpul t ;

K' = constanta vitezei de reacție pentru cazul cînd se lucrează cu moli și nu cu concentrații și care se exprimă în moli s^{-1}.

De fapt nu s-au calculat molii de tirozină eliberați pînă la timpul respectiv, ci s-au măsurat extincțiile corespunzătoare care în domeniul de valabilitate al legii Lambert-Beer se știe că sînt proporționale cu concentrațiile.

2) E = dc, în care :

E = coeficient de extincție la lungimea de undă respectivă ;

d = grosimea cuvei ;

c = concentrația produsului care absoarbe.

Verificarea respectării legii Lambert-Beer s-a făcut în experiențe prealabile atît pe enzima pură, cît și pe enzima asociată, cînd s-au folosit aceleași concentrații de 2% agent macromolecular, modificînd doar concentrația enzimei, cu păstrarea constantă a timpului de incubare.

Rezultatele sînt redate în fig. 4 și 5.

Rezultatele scot în evidență respectarea legii Lambert-Beer și totodată faptul că polisorbatul 4 000 adăugat nu influențează dependența

liniară dintre extincție și concentrație, neaducînd nici o modificare semnificativă de pantă.

Prin urmare, revenind la ecuația (1), o putem exprima și în forma :

(1') $\frac{dE}{dt} = K$, care prin integrare conduce la

(3) $E = Kt$,

ceea ce arată că, în cazul unei cinetici de ordinul zero, dependența dintre extincție și timp trebuie să fie liniară, așa cum arată fig. 6, 7.

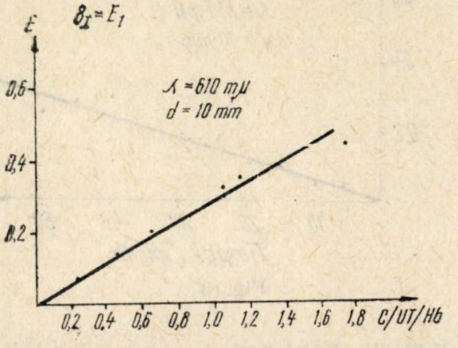


Fig. 4

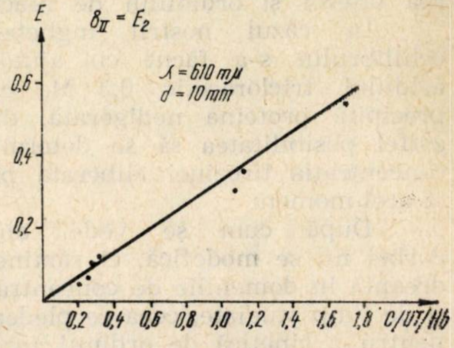


Fig. 5

În ceea ce privește viteza de reacție, ea este dată de panta curbelor din fig. 3 și 6, abstracție făcînd de un factor multiplicativ, rezultat de pe urma faptului că nu s-a lucrat cu concentrații în reprezentările gra-

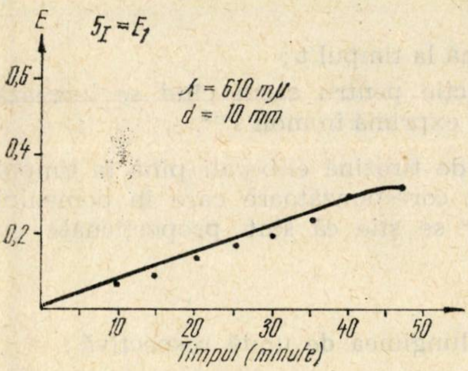


Fig. 6

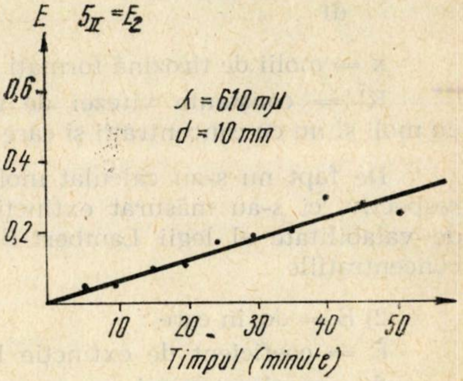


Fig. 7

fice ci cu extincții și se vede că nu este influențată de adaosuri de polietilenglicol 4 000.

În ceea ce privește laurilsulfatul de sodiu, deoarece inhibiția lui asupra enzimei a mers pînă la 70%, nu s-a mai considerat necesară construirea de grafice.

O altă enzimă studiată a fost hialuronidaza sau tilaza, un preparat românesc.

Activitatea ei s-a determinat turbidimetric, principiul fiind acela al depolimerizării acidului hialuronic la pH-ul 4,2 (9).

Cantitatea de acid hialuronic rămasă nedepolimerizată de pe urma secțiunii enzimatice precipită o cantitate constantă de ser de cal, iar turbiditatea s-a citit la un spectrofotometru la o lungime de undă de 640 mμ.

Pentru scopul urmărit de noi s-a menținut constantă cantitatea de hialuronidază și s-au adăugat o serie de agenți tensioactivi polisorbați 20, 40, 60 și 80 și macromolecule ca : polietilenglicolii 200, 400, 1 540, 4 000, metilceluloza, carboximetilceluloza sodică, alcoolul polivinilic și polivinilpirolidona în concentrații folosite în practica farmaceutică.

Exprimarea rezultatelor s-a făcut în procente de enzimă recuperată și în unități hialuronidazice. Sistemul de referință a fost constituit din hialuronidaza singură, neasociată cu agenții enumerați mai sus.

Rezultatele obținute sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Agent tensioactiv sau macromolecular	Procente enzimă recuperată	Unități hialuronidazice găsite
Polisorbat 20	100	0,700
,, 40	100	0,700
,, 60	100	0,700
,, 80	100	0,700
Polietilenglicol 200	100	0,700
,, 400	100	0,700
,, 1 540	99,78	0,698
,, 4 000	97,01	0,679
Metilceluloză	99,78	0,698
Carboximetilceluloză	79,10	0,554
Alcool polivinilic (românesc)	98,08	0,686
Alcool polivinilic (import)	97,44	0,682
Polivinilpirolidonă	100	0,700

Hialuronidază = 0,700 u.

Din tabelul I reiese că carboximetilceluloza sodică inactivează semnificativ hialuronidaza, ceea ce se traduce printr-o reducere procentuală de 79,10%.

Inactivarea s-ar putea explica fie ca o reducere a vitezei de reacție, fie ca urmare a blocării parțiale a centrilor activi ai enzimei. În plus, alcalinitatea rezultată în urma hidrolizei modifică pH-ul optim de acțiune al enzimei. Acest lucru îl privim însă cu oarecare rezervă, deoarece dacă situația s-ar prezenta astfel, ar trebui ca întreaga activitate enzimatică să fie inhibată.

Din tabelul I mai reiese faptul că față de ceilalți adjuvanți folosiți : polisorbații, polietilenglicolii, metilceluloza, alcoolul polivinilic,

polivinilpirolidona, hialuronidaza nu își modifică turnoverul reacției. Prin urmare acești agenți sînt compatibili cu hialuronidaza.

Interesant este faptul că polisorbații 20, 40 și în special 60 și 80 accelerează viteza de depolimerizare. Acest lucru l-am explicat prin acțiunea tensioactivă a acestor substanțe care scad tensiunea de interfață dintre enzimă și substrat, astfel că accelerează reacția. Aceste rezultate ne-au determinat să cercetăm și efectul polisorbaților 60 și 80 în absența hialuronidazei asupra substratului, ceea ce ne-a confirmat cele arătate mai sus. Ei au demonstrat o acțiune depolimerizantă.

Colectivul nostru a luat în studiu și comportamentul lipazei în asociere cu agenții macromoleculari și tensioactivi : alginatul de sodiu, alcoolul polivinilic, metilceluloza, carboximetilceluloza, polietilenglicolul 400, 4 000, pectina și polivinilpirolidona.

Ca metodă de testare s-a folosit substratul pe bază de polisorbat 20. Acest substrat dispersat omogen în mediu este scindat de enzimă în acid lauric, care se determină tritimetric.

Lipaza a fost folosită în concentrație de 0,30%, iar agenții indicați mai sus în concentrații care au variat de la 0,25 la 2,5%.

Rezultatele obținute sînt redate în tabelul II și din datele prezentate rezultă o inhibare a activității enzimatice mai accentuată în prezența alginatului de sodiu, metilcelulozei, polietilenglicolilor 400, 4 000 și a polivinilpirolidonei.

Tabelul II

Denumirea adjuvantului	Concentrația (%)	Unități lipazice
Martor fără adjuvant	—	300
Alcool polivinilic	0,25	280
Carboximetilceluloza	0,25	290
Metilceluloza	0,25	240
Polietilenglicolul 400	2,5	230
,, 4 000	2,5	250
Polivinilpirolidona	2,5	220
Pectina	0,25	270
Alginatul de sodiu	0,25	220

Din tabelul II mai reiese faptul că alcoolul polivinilic, carboximetilceluloza și pectina nu aduc o modificare semnificativă a activității enzimatice.

În ceea ce privește trombina, unul din factorii de coagulare s-a asociat cu polisorbații 20, 40, 60, 80, polietilenglicolii 200, 1 500, 4 000, metilceluloza, carboximetilceluloza sodică, alcoolul polivinilic și polivinilpirolidona. Asocierea s-a făcut în vederea urmăririi efectului de coagulare asupra fibrinogenului din plasma umană.

Trombina folosită a fost un preparat românesc, pentru uz extern. Metoda de testare a fost cea indicată în fișa analitică a produsului, iar efectul acțiunii trombinei în toate sistemele studiate s-a urmărit prin determinarea timpului de coagulare (10).

Sistemul de referință constituit din trombină singură a prezentat un timp de coagulare care s-a plasat în jurul a 60 de secunde.

În raport cu această valoare s-au stabilit concluziile privind adjuvanții studiați. Date experimentale obținute demonstrează că compatibilitatea adjuvanților este în funcție de concentrația în care se folosește la conservarea principiului activ. Rezultatele sînt redate în tabelele III și IV.

Tabelul III

Compatibilitatea trombinei

Agentul tensioactiv sau macromolecular	Concentrația (%)	Timp de coagulare	Compatibilitatea
Polisorbat 20	1	55″	+
,, 40	1	56″	+
,, 60	1	53″	+
,, 80	1	58″	+
Polivinilpirolidon	1	57″	+
Polietilenglicol 1 500	0,50	57″	+
,‘ 1 500	1	60″	+
,, 1 500	2	62″	+
,, 4 000	0,50	55″	+
Alcool polivinilic	0,25	60′,	+
,, ,,	0,50	57″	+

Tabelul IV

Macromolecule	Concentrație (%)	Timp de coagulare
Polietilenglicol	0,25	1′01″
	0,50	57″
	1	60″
	2	62″
	5	37″
Polietilenglicol 4 000	0,25	1′25″
	0,5	55″
	1	42″
	2	24″
	5	21″
Carboximetilceluloza sodică	0,25	1′06″
	0,5	45″
	1	37″
	2	26″
Alcool polivinilic	0,25	60″
	0,5	57″
	1	37″
	2	21″
	5	12″
Polivinilpirolidona	0,25	1′20″
	0,5	1′11″
	1	57″
	8	1′12″
	5	2′55″
Metilceluloza	Soluții vîscoase în concentrații uzuale, ceea ce maschează coagulabilitatea	

Martor 60 secunde

Din tabelul III reiese că polisorbații 20, 40, 60, și 80, în concentrația de 1%, sînt compatibili cu trombina. Sub această concentrație, timpul de coagulare crește iar peste această concentrație, scade.

În tabelul IV se observă că polietilenglicolul 1 500 este compatibil în concentrație de 0,5—2,0%, cel 4 000 în concentrație de 0,5%, alcoolul polivinilic 0,25—0,5%, iar polivinilpirolidona 1%.

În ceea ce privește celelalte concentrații, comportarea se aseamănă cu a polisorbaților.

CONCLUZII

Modelele experimentale folosite de noi se pretează la studiul comportării enzimelor în urma asocierii cu diferiți adjuvanți folosiți în practica farmaceutică.

Tripsina este compatibilă cu polietilenglicolul 4 000 și incompatibilă cu laurilsulfatul de sodiu.

Hialuronidaza este incompatibilă cu polietilenglicolii, metilceluloza, alcoolul polivinilic, polivinilpirolidona, polisorbații.

Lipaza este compatibilă cu alcoolul polivinilic, carboximetilceluloza și pectina și incompatibilă cu alginatul de sodiu și polivinilpirolidona.

Trombina este compatibilă cu polisorbații în concentrație de 1%, polietilenglicolii în concentrație de 0,5%, alcooul polivinilic 0,25—0,5%, polivinilpirolidona 1%.

BIBLIOGRAFIE

1. CZETSCH-LINDENWALD — *Schweiz. Apoth. Ztg.*, 1960, 565.
2. EVANS W P. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1964, *16*, 5, 323.
3. GRAHAM H., THOMAS L. — *J. Pharm. Sci.*, 1961, *50*, 6, 285.
4. MOHAY J., KEDVESSY G. — *Arch. Pharm.*, 1962, 8, 141.
5. MOHAY J., KEDVESSY G. — *Gyogyszereszet*, 1963, 7, 127.
6. PATEL N.K., FOSS N.E. — *J. Pharm. Sci.*, 1964, *53*, 1, 124.
7. * * * — International Comision for the Standardization of Pharmaceutical Enzymes, 12.
8. * * * — *Farmeco-Ed. prat.*, 1964, 3, 151.
9. * * * F.R. VIII, 1965, 844.
10. BERING E.A. — *J. clin. Invest.*, 1944, *8*, 586.

Articol intrat în redacție la 27.VII.1972.

Indicele de clasificare : 615.779.94

Prezenţa principiilor antracenice din RUBIA TINCTORIUM L. în alţi reprezentanţi ai familiei RUBIACEAE

I. Formanek, G. Rácz

Catedra de farmacognozie, Facultatea de farmacie, Tîrgu Mureş

REZUMAT *Rădăcinile de roibă (Rubia tinctorum L.) conţin produşi antracenici care pot servi la obţinerea de medicamente apreciate în urologie. Cromatografic s-a urmărit prezenţa acestor substanţe în diferiţi reprezentanţi ai genurilor Rubia, Galium si Asperula, cultivate de autori sau recoltate din flora spontană. S-a identificat prezenţa acidului ruberitrinic, a galiozinei şi a rubiadinprimverozidei, precum şi a agliconilor liberi.*

Antraglicozide *Acid ruberitrinic*
Cromatografie *Glicozide*
Rubia tinctorum *Aglicoli*

Rădăcina de roibă (*Rubia tinctorum* L.) din culturile noastre experimentale conţine 3—4% derivaţi antrachinonici (7). Preparatele pe care le-am obţinut din acest drog prezintă acţiune calculolitică *in vitro* (8) şi respectiv de prevenire a formării calculilor urinari.

Avînd în vedere interesul terapeutic pe care îl prezintă derivaţii antracenici din roibă, ne-am propus să urmărim prezenţa acestor principii active şi în alţi reprezentanţi ai familiei *Rubiaceae*.

Principiile active din rădăcinile de roibă descrise în literatura de specialitate (14, 17, 22) şi identificate de noi prin metode cromatografice (5) sînt următoarele :

Glicozide	Aglicoli
acidul ruberitrinic	alizarina
galiozina	purpuroxantina
rubiadin-primverozida	purpurina
(rubiadin-glucozida, apare în cursul depozitării)	pseudopurpurina
	rubiadina
	munjistina

Dintre principiile antracenice din roibă unele au fost descrise şi în alte specii înrudite, după cum rezultă din tabelul I.

Tabelul I

Date bibliografice privind prezența unor derivați antraceni din Rubia tinctorum L în alți reprezentanți ai familiei

Denumirea substanței	Speciile din care s-a identificat	Bibliografie
Acid ruberitrinic (1,2—dioxi-antrachinonă și primveroză)	— *Rubia tinctorum* L. — *Oldenlandia umbellata* L. — *Asperula ciliata Rochel* — *Crucianella maritima* L.	Schunck (18) Perkin-Hummel (16) Hill-Richter (11) Juillet (13)
Galiozină (acid 1,2,4,-tri-hidroxi-antrachinon-3-carboxilic și primveroză)	— *Galium sp.* și — *Asperula sp.* — *Rubia peregrina* L. — *Crucianella maritima* L. — *Relbunium tetragonum* L. — *Relbunium hypocarpium* Hemsl — *Relbunium antherodes* L.	 Hill-Richter (9) Hill-Richter (9) Juillet (13) Fester-Lexow (3) Suarez-Gargallo (20) Fester-Suarez (4)
Rubiadin-primverozidă (1,3-dioxi-2-metil-antrachinonă și primveroză)	— *Rubia tinctorum* L. — *Galium mollugo* L. — *Galium verum* L.	Hill-Richter (11) Hill-Richter (12) Hill-Richter (11)
Alizarină (1,2-dioxi-antrachinonă)	— *Rubia tinctorum* L. — *Oldenlandia umbellata* L. — *Rheum palmatum* L. — *Hedyotis auricularia*	Thomson (22) Perkin-Hummel (16) Karrer (14) Karrer (14)
Purpurină (1,2,4-trioxi-antrachinonă)	— *Rubia tinctorum* L. — *Rubia cordifolia* L. — *Rubia sikkimensis* Kurz. — *Rubia tetragona* Schum.	Thomson (22) Stenhouse (19) Perkin-Hummel (16) Tester-Lexow (3)
Pseudopurpurină (acid 1,2,4-trihidroxi-antrachinon-3-carboxilic)	— *Rubia tinctorum* L. — *Relbunium antherodes* L. — *Rubia cordifolia* L.	Schutzenberger (21) Fester-Suarez (4) Wada (24)
Rubiadină (1,3-dioxi-2-metil-antrachinonă)	— *Rubia tinctorum* L.	Schunck (18)
Purpuroxantină (1,3-dioxi-antrachinonă)	— *Rubia tinctorum* L. — *Rubia cordifolia* L. — *Rubia sikkimensis* L.	Schutzenberger (21) Perkin-Hummel (16) Perkin-Hummel (16)
Munjistină (acid 1,3-dioxi-antrachinonă-2-carboxilic)	— *Rubia cordifolia* L. — *Rubia tinctorum* L. — *Rubia sikkimensis* L.	Stenhouse (19) Karrer (14) Perkin-Hummel (16)

PARTEA EXPERIMENTALĂ

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru studiul comparativ privind prezența unor principii active din *Rubia tinctorum* L. în diferite specii ale familiei *Rubiaceae* am folosit probe de analiză provenite din culturi proprii (grădina de plante medicinale a I.M.F. Tîrgu Mureș), recoltate în anii 1970, 1971 și probe

de analiză recoltate din flora spontană în anul 1971, după cum urmează :

1. Plante din culturi	Plante din flora spontană
Rubia tinctorum L.	*Galium mollugo* L
Rubia petiolaris L.	*Galium cruciata* L.
Rubia oliveri L.	*Galium aparine* L
Galium aparine L.	*Galium pumilum* Murr.
Galium purpureum L.	*Galium schultesii* Vest
Galium vulgare	*Asperula odorata* L.
Galium polonicum Br.	
Galium rubioides L. (proveniența : Cluj)	
Galium rubioides L. (proveniența : Warszawa)	
Asperula tinctoria L (proveniența : Cluj)	
Asperula tinctoria L. (proveniența : München)	
Asperula azura L.	
Asperula galioides M.B.	

Pentru izolarea derivaților antrachinonici pe cale cromatografică pe hîrtie am preparat cîte un extract cu etanol în felul următor :

0,40 g de rădăcină fin pulverizată se fierbe cu 20 ml etanol 70° timp de 15 minute pe baie de nisip într-un balon prevăzut cu refrigerent cu reflux. Soluția alcoolică caldă se filtrează și se completează la 20 ml.

Am întrebuințat benzi de hîrtie Schleicher-Schüll nr. 4043 b, avînd dimensiunile 3 × 26 cm, iar pentru migrare bidimensională hîrtii de 20 × 20 cm. Extractul etanolic a fost aplicat pe hîrtia cromatografică în cantități de 0,02—0,04 ml.

Dintre sistemele de irigare amestecul Partridge (butanol n-acid acetic-apă 4:1:5/5/) a dat rezultatele cele mai bune la separarea derivaților antrachinonici. Am folosit metoda ascendentă și am obținut spoturi distincte în diferite culori înaintea aplicării sistemelor de developare.

Cromatogramele au fost analizate la lumina ultravioletă, cînd se observă fluorescențe intensive. Pentru developarea spoturilor am tratat benzile cu următorii reactivi : soluția de NaOH 5%, cu conținut de 2% amoniac (reacția Bornträger) și soluție metanolică de acetat de magneziu 0,5%. Nuanța spoturilor este cea mai evidentă prin tratare cu acetat de magneziu 0,5% în metanol, care permite o apreciere diferențială specifică. Separarea spoturilor deriva-

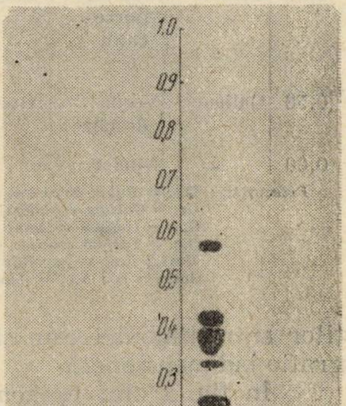


Fig. 1. — Valorile Rf ale cromatogramelor de derivați antrachinonici (Rf 0,18 = munjistină ; 0,26 = galiozină ; 0,33 = purpuroxantină ; 0,38 = acid ruberitrinic ; 0,43 = rubiadinprimverozidă ; 0,58 = pseudopurpurină.

Tabelul II

Identificarea derivaţilor antrachinonici

Valorile Rf ale spoturilor obţinute pe hîrtia Schleicher-Schüll 2043 b cu amestecul Partridge. Durata irigării 12 ore (bidimensională 2×7 ore) la temperatura 20–25°C

Rf	Culoarea spotului în diferite medii: La lumina solară	În raze UV	NAOH 5 % cu 2 % NH_3	Acetat de magneziu 0,5 %	Numele principiului activ	Denumirea speciilor
0,18	Galben-intens	Galben-intens	Roşu purpuriu	Portocaliu	Munjistină	R.t. ; R.P. ; R.o. Gr.r. ; G.p. ; G.a. ; G.v. ; G.po. G.m. ; G.c. ; G.s. ; G.pu. A.a. ; A.g. ; A.t.
0,26	Galben-portocaliu	Galben	Roşu-violet	Roz	Galiozină	R.t. ; R.p ; R.o. G.r. ; G.p. ; G.a. ; G.v. ; G.po. G.m. ; G.c. ; G.s. ; G.pu. A.a. ; A.g. ; A.t. ; A.o.
0,33	Galben	Galben	Roz	Roz	Purpuro-xantină	R.t. ; R.p. ; R.o. G.p.
0,38	Galben	Portocaliu	Roşu-cărămiziu	Portocaliu	Acid ruberitrinic	R.t. ; R.p. ; R.o. G.r. ; G.p. ; G.a. ; G.v. ; G.po. G.m. ; G.c. ; G.s. ; G.pu. A.a. ; A.g. ; A.t. ; A.o.
0,43	Galben	Galben-portocaliu	Roşu	Roz	Rubiadin-primverozidă	R.t. ; R.p. ; R.o. G.r. ; G.p. ; G.a. ; G.v. ; G.po. G.m. ; G.s. ; G.pu.
0,58	Galben	Verde-deschis	Roz	Galben	Pseudopurpurină	G.r. ; G.p.
0,60	—	Albastru	—	—	Asperulozidă	R.t. ; R.p. ; R.o.

Prescurtări: R.t. = *Rubia tinctorum* L. ; R.p. = *Rubia petiolaris* L. ; R.o. – *Rubia oliveri* L. ; Gr. = *Galium rubioides* L. ; G.p. = *Galium purpureum* L. ; G.a. = *Galium aparine* L. ; G.v. = *Galium vulgare* ; G.po. = *Galium polonicum* Br. ; G.m. = *Galium mollugo* L. ; G.c. = *Talium cruciata* (L.) ; Scop ; G.s. = *Galium schultesii* Vest ; G.pu. = *Galium pumilum* Murr. ; A.a. = *Asperula azura* L. ; A.g. = *Asperula galioides* M.B. ; A.t. = *Asperula tinctoria* L. ; A.o. = *Asperula odorata* L.

ţilor antrachinonici este şi mai netă prin aplicarea migrării în cromatografie bidimensională.

În fig. 1 sînt prezentate valorile Rf ale cromatogramelor de derivaţi antrachinonici. Valorile Rf ale spoturilor obţinute din extract etanolic şi natura chimică a principiilor active sînt cuprinse în tabelul II.

INTERPRETAREA REZULTATELOR OBŢINUTE

La speciile de Rubia (*R. tinctorum L., R. petiolaris L., R. oliveri L.*), valorile Rf ale cromatogramelor obţinute comparate cu substanţele de referinţă (acid ruberitrinic şi galiozină) şi cu datele bibliografice (14, 17, 22) dovedesc că spoturile cu valorile Rf 0,26, 0,38 şi 0,43 sînt antraglicozide (galiozină, acid ruberitrinic şi rubian-primverozidă), iar spoturile avînd valorile Rf 0,18 şi 0,33 sînt antrachinone libere (munjistină şi purpuroxantină). Este de relevat că purpuroxantina se găseşte în cantităţi minime faţă de ceilalţi derivaţi antrachinonici.

Spotul cu o fluorescență albastră în raze UV (Rf=0,60) este asperulozida, care — după Knott (15) — scindează în toluchinhidronă și pentoză.

Cu toate că există mici oscilații în valorile Rf ale cromatogramelor la diferite specii de *Rubia*, identificarea spoturilor este favorizată prin aplicarea reactivului de acetat de magneziu 0,5% în metanol, care a permis prin nuanța de culoare o apreciere diferențială specifică.

Dintre speciile de *Galium* am examinat *G. Rubioides*, L. (proveniența Cluj), *G. Rubioides*, L. (proveniența : Warszawa), *G. purpureum* L.,*G. aparine* L., *G. vulgare*, *G. polonicum* Br., *G. mollugo* L., *G. cruciata* L., *Galium aparine* L., *G. pumilum* Murr, *G. schultesii* Vest.

În cazul speciei *G. rubioides* L. (la ambele probe), valorile Rf ale cromatogramelor în genere corespund derivaților antrachinonici existenți în speciile de *Rubia*. Pe cromatograme nu s-au văzut însă nici urme de purpuroxantină, dar a apărut un nou spot de culoare galbenă cu Rf egal cu 0,58, care corespunde pseudopurpurinei (produs de scindare al galiozinei).

Galium purpureum L. conține derivați antrachinonici asemănători cu speciile de *Rubia*. În cursul procesului de migrare au apărut niște spoturi neînsemnate cu valori Rf ridicate (Rf = 0,58 și 0,70) și un spot mare în zona frontului, care, după culoare și formă, poate fi considerat produs de scindare al antraglicozidelor.

Celelalte specii de *Galium* provenite din culturi proprii (*G. aparine* L., *G. vulgare*, *G. polonicum* Br.) conțin derivați antrachinonici similari cu cei existenți în speciile de *Rubia* (galiozină, munjistină, acid ruberitrinic, rubiadinprimverozidă).

Specii de *Galium* recoltate din flora spontană (*G. mollugo* L., *G. cruciata*, L. scop., *G. aparine* L., *G. pumilum* Murr., *G. Schultesii* Vest.) conțin derivați antrachinonici identici cu cei din speciile de *Galium* provenite din culturile noastre, excepții făcînd speciile de *G. cruciata* (L.) Scop. și *G. aparine* L., la care pe cromatograme nu a apărut spotul caracteristic al rubiadin-primverozidei.

Speciile de *Asperula* cercetate (*A. azura* L., *A. tinctoria* L., *A. galioides* M.B.) conțin derivați antrachinonici identici ca munjistina, acidul ruberitrinic, rubiadin-primverozida (valori Rf = 0,18 ; 0,38 ; 0,43). Culoarea specifică a galiozinei (roz intens) se poate identifica numai la speciile *A. azura* L., *A. galioides* M.B. În cazul plantei *A. tinctoria* L. cu toate că valoarea Rf a spotului corespunde galiozinei — culoarea spotului (cenușiu cu chenar roz) diferă de cea obișnuită, ceea ce înseamnă probabil o nouă grupă funcțională pe structura chimică a agliconului pseudopurpurină.

A. odorata L. s-a dovedit cel mai sărac în derivați antrachinonici. Pe cromatograma plantei s-au separat numai două spoturi cu valori Rf 0,26 și 0,39 (galiozină, acid ruberitrinic).

Pe cromatograma speciilor de *Asperula* (*A. azura* L., *A. galioides* M.B., *A. tinctoria* L.) examinate se mai găsește un spot cu valoare Rf 0,58, care probabil este identic cu spotul galben descris la *Galium rubioides* L. și *G. purpureum* L. (produs de scindare).

Pe cromatograma de *A. galioides* M.B. se mai poate observa în raze UV prezența unui spot de culoare verde, greu apreciabil (Rf 0,28).

CONCLUZII

Urmărind prezența derivaților antracenici din rădăcinile de *Rubia tinctorum* L. și în alți reprezentanți ai familiei *Rubiaceae*, am ajuns la următoarele constatări :

1. În speciile de *Rubia* studiate (*R. petiolaris* și *R. oliveri*) am găsit cele trei antraglicozide din roibă și anume : acidul ruberitrinic, galiozina și rubiadin-primverozida. Dintre antrachinonele libere am putut identifica purpuroxantina și munjistina. Dintre substanțele de altă natură se remarcă prezența constantă a asperulozidei.

2. Cele trei glicozide caracteristice roibei au putut fi identificate și în rădăcinile speciilor de *Galium* cercetate, cu excepția taxonilor *G. cruciata* (L.) Scop. și *G. aparine* L. din flora noastră spontană, în care nu am găsit rubiadin-primverozida.

3. La *Asperula odorata* L. am putut identifica numai acidul ruberitrinic și galiozina.

BIBLIOGRAFIE

1. BERGER F. — Handbuch der Drogenkunde, Ed. W. Maucrich, Viena, 1950.
2. BODEA C. — Tratat de biochimie vegetală, I. Fitochimie, vol. II, Ed. Acad. R.S.R., București, 1965.
3. FESTER G., LEXOW S. — *Chem. Abstr.*, 1944, 38, 490 (citați de 14).
4. FESTER G., SUAREZ A. — *Chem. Abstr.*, 1949, 43, 1 569 (citați de 14).
5. FORMANEK I. — *Rev. med. (Tîrgu Mureș)*, 1969, 3, 337.
6. FORMANEK I. — *Rev. med. (Tîrgu Mureș)*, 1970, 2, 206.
7. FORMANEK I. — *Rev. med. (Tîrgu Mureș)*, 1970, 3—4, 377.
8. ROFMANEK I., RÁCZ-KOTILLA E. — *Rev. med. (Tîrgu Mureș)*, 1971, 3—4, 427.
9. HILL R. — *Nature (Lond.)*, 1934, 134, 628 (citat de 17).
10. HILL R., RICHTER D. — *J. chem. Soc.*, 1936, 381, 1 714 (citați de 22).
11. HILL R., RICHTER D. — *Nature (Lond.)*, 1936, 38, 138 (citați de 22).
12. HILL R., RICHTER D. — *Proc. roy. Soc., series B. Biol. Sci.*, 1937, 121, 547 (citați de 22).
13. JUILLET A., SUSPLUGA J., MASSA V. — *Bull. Pharm. Sud-est*, 1937, 41, 347 (citați de 22).
14. KARRER W. — Konstitution und vorkommen der Organischen Pflanzenstoffe, Ed. Birkhauser, Basel-Stuttgart, 1958.
15. KNOTT R., MCCUTCHEON R.S. — *J. Pharm. Sci.*, 1961, 50, 936.
16. PERKIN A., HUMMEL J. — *J. chem. Soc.*, 1893, 63, 1 157 (citați de 22).
17. RYBACKI E. — *Dissert. pharm.*, 1965, 3, 339.
18. SCHUNCK E. — *Liebigs Ann.*, 1847, 66, 174 (citat de 14).
19. STENHOUSE J. — *Liebigs Ann.*, 1864, 130, 325 (citat de 22).
20. SUAREZ A., GARGALLO M. — *Rev. Fac. Quim. Ind.*, 1946 — 1947, 15—16, 74 (citați de 22).
21. SCHÜTZENBERGER P. — *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1865, 4. 12, (citat de 22).
22. THOMSON R. — Naturally Occuring Quinones, Ed. Buterworths, Londra, 1957
23. TUROVA A. — Lekastvenie rastenia SSSR i ih primenenie, Ed. Medițina, Moscova, 1967.
24. WADA M. — *Science (Jap.)*, 1941, 11, 415, (citat de 22).

Articol intrat în redacție la 20.IV.1972.

Indicele de clasificare : 615.32 Rubia tinctorum L. : 545.844

RÉSUMÉ

I. Formanek, G. Rácz — LA PRÉSENCE DES PRINCIPES ANTHRACÉNIQUES DE RUBIA TINCTORUM L. DANS D'AUTRES REPRÉSENTANTS DE LA FAMILLE RUBIACEAE

Les racines de *Rubia tinctorum* L. contiennent des dérivés anthracéniques qui peuvent servir à l'obtention de médicaments appréciés en urologie. Du point de vue chromatographique on a suivi la présence de ces substances dans divers représentants des genres *Rubia*, *Galium* et *Asperula*, cultivés par les auteurs ou récoltés à partir de la flore spontanée. On a identifié la présence de l'acide rubéritrinique, de la galiozine et de la rubiadinprimvéroside, ainsi que des aglycons libres.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Formanek, G. Rácz — VORHANDENSEIN VON ANTHRAZENPRINZIPIEN AUS RUBIA TINCTORUM L. IN ANDEREN PFLANZEN DER RUBIACEAE FAMILIE

Die Wurzel von Rubia tinctorum L enthält Anthrazenderivate aus denen mar für die Urologie geschätze Medikamente herstellen kann. Diese Substanzen wurden chromatographisch in verschiedenen Pflanzen der Gruppen Rubia, Galium und Asperula verfolgt. Die Pflanzen wurden entweder vom Verff. gezüchtet oder aus der spontanen Flora geerntet. Man identifizierte die Anwesenheit der Ruberitrinsäure des Galiozins und des Rubiadinprimverozids sowie freie Aglykone.

SUMMARY

I. Formanek, G. Rácz — THE PRESENCE OF ANTHRACENIC PRINCIPLES FROM RUBIA TINCTORUM L. IN OTHER MEMBERS OF THE RUBIACEAE FAMILY

The roots of *Rubia tinctorum* L. contain antracenic derivatives that can be employed for the obtention of drugs that are very much appreciated in the field of urology. The presence of these substances was followed, with the aid of chromatographical methods, also in various other representatives of the *Rubia*, *Calius* and *Asperula* genuses, that had been either cultivated by the authors or gathered as such from the spontaneous flora. The presence of the ruberitrinic acid was identified, as well as of geliosine and of rubiadinprimvereside and of the free aglycones.

РЕЗЮМЕ

И. Форманек, Г. Рачь — НАЛИЧИЕ АНТРАЦЕНОВЫХ ДЕЙСТВУЮЩИХ НАЧАЛ RUBIA TINCTORUM В ДРУГИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЯХ СЕМЕЙСТВА RUBIACEAE

Корни растения Rubia Tinctorum содержат антраценовые производные, которые могут быть использованы для получения лекарственных препаратов, высоко ценимых в урологии.

Пользуясь хроматографическим методом, авторы исследовали наличие этих начал в различных представителях семейств Rubia, Galium и Asperula, культивированных авторыми или же полученных зи местной дикорастущей флоры. Было установлено наличие руберитриновой кислоты галиозина и рубиадин примврозида, а также и свободных агликонов.

CERCETĂRI FARMACOLOGICE ASUPRA UNUI NOU BRONHODILATATOR W. G. 253 — RIMITEROL BROMHIDRAT, **I. Carney, M. J. DALAy, J. E. Lightowler, R. W. Pickering,** Arch. int. Pharmacodyn., 1971, *194*, 2, 334—335

Sinteza compusului W G 253 a fost efectuată pornind de la ideea ciclizării catenei laterale a izoprenalinei. S-a obţinut astfel substanţa : 3,4 dihidroxifenil-2-piperidilmetanol, utililizată sub formă de bronhidrat.

Studiul farmacologic pentru precizarea acţiunii bronhodilatatoare se face *in vitro* pe trahee şi ileon terminal de cobai, *in vivo* pe pisică narcotizată, la care se produce bronhospasm cu serotonină, pe cobai sensibilizaţi supuşi apoi la aerosoli cu antigenul respectiv, pe cobai normali supuşi la aerosoli cu histamină. Se mai cercetează acţiunea asupra cordului şi presiunii arteriale la pisică.

W. G. 253 are acţiune predominantă asupra fibrei musculare netede din bronhii, relaxînd-o, dar efectul este mai redus decît al izoprenalinei, şi mai marcat decît al isoetarinei, salbutamolului şi orciprenalinei — substanţe folosite ca martori.

Spasmul histaminic produs asupra ileonului terminal de cobai este inhibat de W G 253 la concentraţie de 20 de ori mai mare decît izoprenalina. Bronhospasmul histaminic la cobai este diminuat de W G 253 la doze mai mari decît cele de izoprenalină şi mai mici decît cele de salbutamol şi izoetarină.

Compusul W G 253 oferă o protecţie de 100% cobailor sensibilizaţi, supuşi la aerosoli cu antigen şi nu produce efecte semnificative asupra cordului şi presiunii arteriale.

Elena Cristea

ANTIBIOTICELE ŞI CĂILE URINARE : VI. AMINOSIDINA, **G. Benzi, E. Arrigoni, L. Sanguinetti, F. Berte,** Arch int. Pharmacodyn., 1971, *194*, 2, 223—227

Aminosidina — un antibiotic cu structură de oligozaharid, nu se absoarbe din tractul digestiv după administrarea orală, dar după injectare se elimină prin urină şi se concentrează pînă la 1 000 mcg/ml, după trei zile de tratament cu 1,5 g substanţă pe zi.

Atingerea unei astfel de concentraţii urinare face ca antibioticul să fie util în tratamentul infecţiilor căilor urinare, dar totodată pune problema dacă substanţa are sau nu influenţă asupra tonusului şi motilităţii căilor respective. Aceasta mai ales că aminosidina *in vitro* şi *in situ* scade motilitatea căilor biliare.

Autorii cercetează acţiunea aminosidinei asupra vezicii urinare şi ureterelor recoltate de la diferite specii animale.

Studiile *in vitro*, precum şi cele *in vivo* arată că substanţa — ca şi alte antibiotice cum sînt ampicilina, gentamicina, cloramfenicolul — produce relaxarea musculaturii netede din vezica urinară şi căile urinare, antagonizînd efectul contracturant al clorurii de bariu, histaminei şi serotoninei.

Elena Cristea

Studiu comparativ al procesului de hidroliză sub acţiunea ultrasunetelor şi a căldurii

N. Ţuchel

Laboratorul de chimie fizică, Facultatea de farmacie, Bucureşti.

REZUMAT *În lucrarea prezentă, autorul face un studiu comparativ în ceea ce priveşte hidroliza unor esteri organici sub acţiunea energiei ultrasonice şi a căldurii.*

Din datele experimentale rezultă că sub acţiunea căldurii esterii organici urmează cinetica reacţiilor monomoleculare, pe cînd sub acţiunea ultrasunetelor esterii aromatici fac excepţie.

Cît priveşte viteza de acţiune a U.S. asupra esterilor organici, ea este de circa 9 ori mai mare decît a căldurii.

Esteri organici *Căldură*
Hidroliză *Ultrasunet*

Într-o lucrare precedentă (1) arătam diferenţierea netă a fenomenului de hidroliză privind esterii alifatici şi cei aromatici substituiţi sub acţiunea ultrasunetelor.

Din datele experimentale obţinute prin măsurători de conductibilitate electrică, arătam că mecanismul hidrolizei prin U.S. la esterii alifatici, nu diferă de cel obişnuit. Astfel, constanta de viteză (k) a hidrolizei descreşte de la acetatul de etil la acetatul de izoamil, ceea ce dovedeşte că influenţa esterică, care se ştie că joacă un rol important asupra vitezei de reacţie (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9), nu se modifică sub sonoliză.

Un aspect cu totul diferit îl prezintă esterii aromatici, substituenţi (benzoat de metil, salol, nipasol, procaină), unde după primele 5 minute de ultrasonare se observă o descreştere bruscă a concentraţiei cu esterii care nu echivalează cu o creştere simultană a produşilor de hidroliză, de unde rezultă că sub sonoliză, hidroliza esterilor aromatici este însoţită şi de alte reacţii chimice.

Verificarea a fost făcută prin analiza spectrală în U.V. a unor soluţii apoase de acizi aromatici provenind din hidroliza esterilor şi care în producţie au fost supuse acţiunii vibraţiilor ultrasonice.

Noi ne-am propus să urmărim comparativ procesul hidrolitic al unor esteri organici (medicamente) în soluţii, sub acţiunea U.S. şi a căldurii.

Se ştie că hidroliza sub acţiunea ionilor apei în soluţii diluate se supune reacţiilor monomoleculare, adică :

$$= \frac{dc}{dt} = Kc$$

şi că pentru diverse temperaturi se obţin valori diferite, ceea ce arată dependenţa vitezei de reacţie în funcţie de temperatură.

Relaţiile empirice care dau în general pentru diverse reacţii coeficienţi de viteză care cresc de 2—3 ori pentru variaţii de 10°, nu prezintă valori care să fie comparabile cu regulile amintite în cazul hidrolizei esterilor studiaţi, deoarece reacţia fiind urmărită numai sub influenţa ionilor apei, devine extrem de lentă la variaţiile de 10° temperatură, astfel că metodele clasice utilizate (volumetrice, pH-metrice) pentru punerea în evidenţă a prevederilor rezultaţi prin hidroliză, nu dau valori concludente.

O metodă sensibilă pentru a pune în evidenţă variaţia hidrolizei acestor esteri sub acţiunea căldurii rămîne, după părerea noastră, variaţia conductibilităţii electrice la diverse temperaturi.

MODUL DE LUCRU

Soluţiile apoase de esteri cu o concentraţie cuprinsă între 10^{-3} şi 10^{-4} moli/l au fost supuse acţiunii căldurii la diferite temperaturi 48, 64, 83° timp de 60 minute în ultratermostat.

În prealabil s-a determinat conductibilitatea electrică la soluţii înainte de încălzirea la temperatura constantă (22,5°). S-a măsurat şi conductibilitatea specifică a apei distilate, care a servit la prepararea soluţiilor de esteri şi a cărei valoare s-a scăzut din conductibilitatea specifică a soluţiilor înainte de încălzire, deoarece se ştie că aceste valori sînt aditive. Valorile găsite le-am notat cu a_0.

După încălzirea soluţiilor timp de 60 minute la temperaturile arătate, au fost aduse la temperatura iniţială, adică la 22,5°, după care s-a determinat din nou conductibilitatea electrică. Valorile acestea s-au notat cu a_t.

O probă din soluţiile respective a fost încălzită timp de 60 de ore la temperatura de 90° pînă cînd valoarea conductibilităţii specifice a rămas constantă. Această valoare reprezintă a ∞

Ecuaţia :

$$k = \frac{2.303}{t} \log \frac{C_0}{C} \qquad (1)$$

în care : C_0 = concentraţia iniţială a esterilor care este egală cu :

$$C_0 = a\infty - a_0$$

C = concentraţia esterului la timpul t, adică :

$$C = a\infty - a_t$$

Expresia ecuaţiei (1) ia forma :

$$k = \frac{2{,}30^3}{t} \log \frac{a\infty - a_0}{a\infty - a_t}$$

Experimentările s-au efectuat pentru un singur reprezentant din fiecare grupă de esteri. Pentru grupa esterilor alifatici am ales acetatul de etil, iar din grupa esterilor aromatici (benzoatul de etil, anestezina, salolul şi aspirina).

x sp a apei distilate — $1{,}77 \cdot 10^{-6} - 1\ cm^{-1}$.
frecvența oscilațiilor pentru a = 10^5 Hz
$\gamma = 10$ V
k vasului = 0,3340
temperatura = 22,5° ± 0,05°

În condițiile de lucru de mai sus, valorile conductibilității electrice obținute pentru diverse temperaturi au fost consemnate în tabelele I, II, III.

Tabelul I

Acetat de etil

Concentrația $1 \cdot 10^{-2}$ moli/l

$a_0 = 1{,}04 \cdot 10^{-6}\Omega^{-1}cm^{-1}$
$a_{45°} = 1{,}305 \cdot 10^{-6}\Omega^{-1}cm^{-1}$
$a_{64°} = 1{,}463 \cdot 10^{-6}\Omega^{-1}cm^{-1}$
$a_{83°} = 1{,}954 \cdot 10^{-6}\Omega^{-1}cm^{-1}$
$a\infty = 1{,}326 \cdot 10^{-5}\Omega^{-1}cm^{-1}$

Constantei de viteză (k_V) la temperaturile de mai sus îi corespund următoarele valori:

$k_{45°} = 3{,}61 \cdot 10^{-4}\ m^{-1}$
$k_{64°} = 5{,}788 \cdot 10^{-4}\ m^{-1}$
$k_{83°} = 2{,}85 \cdot 10^{-3} m^{-1}$

Tabelul II

Valorile pentru esterii aromatici

Valorile lui a între a_0 — a	Benzoat de etil $^{-1}cm^{-1}$ Ω	Anestezina $^{-1}cm^{-1}$ Ω	Salol $^{-1}cm^{-1}$ Ω	Aspirina $^{-1}cm^{-1}$ Ω
Concentrația moli/l	$1 \cdot 10^{-4}$	$7{,}5 \cdot 10^{-4}$	$3{,}71 \cdot 10^{-4}$	$7{,}23 \cdot 10^{-4}$
a_0	$1{,}252 \cdot 10^{-6}$	$0{,}68 \cdot 10^{-6}$	$2{,}51 \cdot 10^{-6}$	$1{,}134 \cdot 10^{-4}$
$a_{45°}$	$1{,}305 \cdot 10^{-6}$	$0{,}818 \cdot 10^{-6}$	$2{,}63 \cdot 10^{-6}$	$1{,}22 \cdot 10^{-4}$
$a_{64°}$	$1{,}69 \cdot 10^{-6}$	$1{,}266 \cdot 10^{-6}$	$3{,}14 \cdot 10^{-6}$	$1{,}345 \cdot 10^{-4}$
$a_{84°}$	$1{,}822 \cdot 10^{-6}$	$1{,}316 \cdot 10^{-6}$	$4{,}52 \cdot 10^{-6}$	$1{,}838 \cdot 10^{-4}$
a	$2{,}78 \cdot 10^{-6}$	$4{,}846 \cdot 10^{-6}$	$8{,}14 \cdot 10^{-6}$	$4{,}10 \cdot 10^{-4}$

Tabelul III

K_v m—1

Constantele de viteză calculate din datele experimentale

t °C	Benzoat de etil	Anestezină	Salol	Aspirină
41°	$5{,}88 \cdot 10^{-4}$	$5{,}88 \cdot 10^{-4}$	$3{,}45 \cdot 10^{-4}$	$1{,}24 \cdot 10^{-3}$
64°	$5{,}010^{-3}$	$5{,}61 \cdot 10^{-3}$	$1{,}52 \cdot 10^{-3}$	$3{,}00 \cdot 10^{-3}$
85°	$6{,}83 \cdot 10^{-3}$	$6{,}83 \cdot 10^{-3}$	$3{,}687 \cdot 10^{-3}$	$1{,}70 \cdot 10^{-2}$

Exprimate logaritmic în funcție de $\frac{1}{T}$, toate valorile se înscriu pe o dreaptă, ceea ce arată molecularitatea fenomenului sub acțiunea căldurii.

DIAGRAME

ac. de etil	Benzoat de etil	Anestezină	Aspirină

DISCUȚII

Rezultatele obținute cu privire la hidroliza esterilor alifatici și aromatici sub acțiunea căldurii arată că între constantele de viteză calculate prin măsurători de conductibilitate electrică și constantele de disociere a produșilor de hidroliză există concordanță.

Plasarea pe aceeași dreaptă a valorilor log k în funcție de inversul temperaturii $\left(\frac{1}{T}\right)$ este o dovadă că în domeniul de temperatură la care s-a lucrat, mecanismul reacției de hidroliză sub acțiunea căldurii rămîne constant.

Energiile de activare calculate au dat valori cuprinse între 11 800 și 12 800 calorii/mol, ceea ce verifică că viteza de hidroliză a esterilor studiați variază puțin cu temperatura (10).

Timpul în care căldura acționează asupra esterilor este aproape de 9 ori mai mare decît acela al ultrasunetului. Verificarea a fost făcută cu soluții apoase de esteri cu concentrația 10^{-3} moli/l, care au fost supuse acțiunii căldurii timp de 180 minute la 83°. Măsurătorile de conductibilitate electrică au dat valori cu același ordin de mărime, ca și soluțiile supuse acțiunii U.S. timp de 20 de minute la 21°. Rezultatele se pot vedea în tabelul IV.

Tabelul IV

Denumirea esterului	Acțiunea căldurii $\Omega^{-1}\ cm^{-1}$	Acțiunea U.S. $\Omega^{-1}\ cm^{-1}$
Acetat de etil	$2,95 \cdot 10^{-6}$	$1,05 \cdot 10^{-5}$
Benzoat de etil	$1,82 \cdot 10^{-6}$	$8,87 \cdot 10^{-6}$
Benzocain	$1,31 \cdot 10^{-6}$	$7,77 \cdot 10^{-6}$
Salol	$4,52 \cdot 10^{-6}$	$6,52 \cdot 10^{-6}$
Aspirină	$1,83 \cdot 10^{-4}$	$1,84 \cdot 10^{-4}$

Se vede că numărul de ioni produși prin ultrasonare depășește ionii produși prin acțiunea căldurii, cu excepția aspirinei.

Valorile apropiate ale conductibilității electrice în cazul aspirinei, ca și constanta de viteză apropiată ca valoare (k_v acțiunea căldurii =

1.40.10^{-2} şi k_v acţiunea U.S. = 1.60.10^{-2}) arată că hidroliza, care este mult mai accentuată faţă de ceilalţi esteri în condiţii similare, nu este influenţată în mod deosebit de cele două energii. Spectrele în U.V. sînt o probă concludentă (11).

CONCLUZII

1. Acţiunea celor două forme de energie, calorică şi mecanică asupra soluţiilor de esteri organici se comportă diferit.
2. Viteza cu care acţionează ultrasunetele asupra soluţiilor de esteri organici este de circa 9 ori mai mare decît aceea a căldurii.

BIBLIOGRAFIE

1. ŢUCHEL N. — Contribuţii la studiul hidrolizei esterilor sub acţiunea U.S., *Farmacia* (Buc.).
2. HOFF VAN'T — Chemie physique, 1900, 140.
3. BLLIOT AL. — Principles of Ionic Organic Reactions. ed. a II-a, Londra, 1951, 228.
4. GRIGONORD V. — Traité de chimie organique, vol. II, 1948, 861.
5. IACOBESCU O. — *Ber.*, 1889, *22*, 1 219.
6. MEYER V. — *Ber.*, 1894, *27*, 510.
7. HÜCKEL W. — *Ber.*, 1928, *61*, 1 517.
8. INGOLD C. K. — *J. Chem. Soc.*, 1939, 1 032.
9. NENITESCU C. — Chimie organică, vol. I, 1966, 793.
10. KIRESAEV V. — Chimie fizică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1962, 328.
11. ŢUCHEL N. — Contribuţii la studiul stabilităţii soluţiilor medicamentoase sub acţiunea U.S. (hidroliza), *Farmacia*, 1969, 6, 337—345.

Articol intrat în redacţie la 18.IX.1972.

Indicele de clasificare : 542.938

RÉSUMÉ

N. Ţuchel — ÉTUDE COMPARATIVE DU PROCÈS D'HYDROLYSE SOUS L'ACTION DES ULTRASONS ET DE LA CHALEUR

Dans ce travail, l'auteur se livre à une étude comparative en ce qui concerne l'hydrolyse de quelques esters organiques sou l'action de l'énergie ultrasonique et de la chaleur.

Il résulte des données expérimentales que l'action de la chaleur sur les esters organiques suit la cynétique des réactions monomoléculaires, tandis que sous l'action des ultrasons les esters aromatiques font exception.

Quant à la vitesse d action des ultrasons (U.S.) sur les esters organiques, elle est d'environ 9 fois plus grande que celle de la chaleur.

ZUSAMMENFASSUNG

N. Ţuchel — VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DES HYDROLYSEVORGANGES UNTER DEM EINFLUSS VON ULTRASCHALL WÄRME

In vorliegender Arbeit unternahm Verf. eine vergleichende Untersuchung hinsichtlich der Hydrolyse einiger organischer Estere unter dem Einfluss der Ultraschallenergie und der Wärme.

Aus den experimentellen Angaben geht hervor, dass die Wärmeeinwirkung zur Kinetik der mono-molekularen Reaktionen der organischen Estere führt, während die aromatischen Estere unter der Ultraschallwirkung eine Ausnahme bilden.

Hinsichtlich der Geschwindigkeit der Ultraschallwirkung auf organische Estere wurde festgestellt, dass diese 9 mal grösser ist als für die Wärme.

SUMMARY

N. Țuchel — A COMPARATIVE STUDY OF THE HYDROLYSIS PROCESS UNDER THE ACTION OF ULTRASOUNDS AND OF HEAT

In the present study the author makes a comparative evaluation of hydrolysis of organic factors induced by ultrasounds and by heat. From the experimental data appears that under the action of the heat organic esters follow the kinetics of macro-molecular reactions while under the action of ultrasounds aromatic esters are excepted. With regard to the rate of the action of ultrasounds on organic esters it is approximately 9 times higher that of the heat.

РЕЗЮМЕ

Н. Цукел — СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ГИДРОЛИЗА ПРИ ДЕЙСТВИИ УЛЬТРАЗВУКОВ И ТЕПЛА

В статье автор анализирует результаты сравнительного исследования процесса гидролиза некоторых органических эстеров при действии ультразвуковой энергии, а также и тепла.

Из полученных экспериментальных данных следует, что при действии тепла на органические эстеры наблюдается кинетика мономолекулярных реакций, в то время как при действии ультразвуков ароматические эстеры представляют исключением. Что же касается скорости действия ультразвуков на органические эстеры — она приблизительно в 9 раз больше, чем скорость действия тепла.

REFERAT

EVALUAREA COMPARATIVĂ PRIN PROBA „DUBLU-ORB“ A CAPURIDEI, SECOBARBITALULUI ȘI A UNUI PLACEBO, LA BOLNAVII CU AFECȚIUNI PSIHICE, **A. Villeneuve, G. Bourassa, M.** Golmann, R. Lachance, Thérapie, 1972, 27, 5, 821—830.

Capurida este un nou derivat cu acțiune hipnotică, numit și McN-X-94 sau din punct de vedere chimic este : etil-2-metil-3-valerilurea, cu denumirea comercială PACINOX.

Experimentările pe animale de laborator au evidențiat efectul hipnotic al substanței și au permis determinarea limitei de siguranță care se află apropiată valoric de a barbituricelor și a glutetimidei.

Inducerea somnului după capuride este mai lentă decît la secobarbital și mai rapidă decît la glutetimidă, iar durata acțiunii este mai mare decît la fiecare din cele două substanțe luate separat.

Autorii efectuează studiul acțiunii hipnotice a capuridei la 33 de bolnavi cu afecțiuni psihice cronice suferind de insomnie.

Fiecare bolnav este propriul său martor. El primește două zile la rînd unul din preparatele : capuridă 400 mg sau secobarbital 100 mg sau proba *placebo* (toate fiind condiționate la fel).

Pentru aprecierea rezultatelor se face o testare a bolnavilor în fiecare zi, prin completarea unor chestionare complete.

Analiza sistematică a chestionarelor arată că atît capurida, cît și secobarbitalul au produs efecte superioare probei *placebo*, că nu se semnalează efecte adverse particulare pentru capuridă.

Toate acestea relevă calitățile unui nou hipnotic nebarbituric.

Elena Cristea

Cercetări în seria tiosemicarbazidelor 1,4-disubstituite cu radicali aromatici

Nota II. Noi derivați de ciclizare cu structură tiadiazolică

V. Zotta, Jana Soare

Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, I.M.F. București

REZUMAT *Folosind posibilitatea ciclizării derivaților tiosemicarbazidelor 1,4-disubstituite, în mediu puternic acid, plecîndu-se de la 4-aril-1-acil-tiosemicarbazide, în anumite condiții, s-au preparat o serie de compuși 2,5-disubstituiți ai 1,3,4-tiadiazolului, la care radicalii alchilici sînt: etil, -n-propil, -n-butil, -n-amil și azoamil.*

Pentru toți compușii sintetizați s-au stabilit condițiile de lucru, randamentele și au fost făcute determinările cantitative necesare.

Constituția compușilor a fost confirmată prin analiza spectrală în I.R.

În cadrul testărilor farmacodinamice întreprinse în scopul stabilirii acțiunii acestor compuși s-a constatat că:

— derivații XIV și XV sînt activi privind acțiunile: inhibitoare MAO și de potențare a acțiunii hipnotice a hexobarbitalului;

— derivații XI, XIII, XIV, și XV au dovedit activitatea antimicrobiană marcată;

— derivații XI și XV potențează acțiunea statmodieretică a cofeinei.

Dintre toți produșii preparați și studiați farmacodinamic mai interesanți s-au dovedit a fi: XI, XIII, XIV și XV. privind în special activitatea antimicrobiană (tuberculostatică).

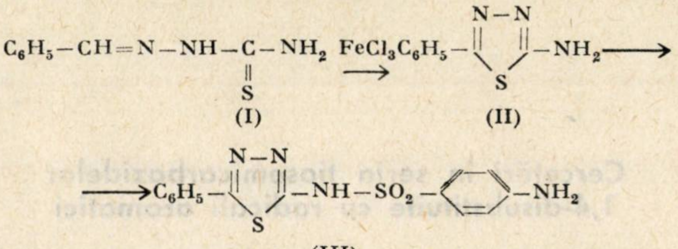
Bacteriostatice
Tiosemicarbazide
Farmacodinamice

Descoperirea activității bacteriostatice a tiosemicarbazidelor este rezultatul unui studiu sistematic al relațiilor dintre structura chimică și acțiunea farmacodinamică a compușilor din această clasă. Pentru tiosemicarbazonele aldehidelor aromatice, această activitate a fost remarcată prima oară în anul 1946 în mod accidental, în urma cercetărilor efectuate asupra derivaților sulfatiadiazolului. Astfel, G. Domagk, urmărind acțiunea sulfamidelor în tuberculoza experimentală, obține rezultate pozitive cu 2 derivați din această clasă și anume cu sulfatiadiazolul și cu sulfatiazolul.

Una dintre metodele de obținere a sulfamidelor sulfatiazolice are ca punct de plecare tiosemicarbazidele aldehidelor corespunzătoare. Astfel, tiosemicarbazona aldehidei benzoice (I), supusă unei oxidări cu

perclorură de fier, conduce la formarea 3-amino-5-fenil-tiadiazolului (II), care constituie componenta heterociclică a 5-fenil-sulfatiadiazolului (III) formula I).

Formula 1

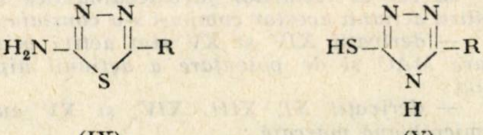


(I) (II) (III)

Studiile întreprinse ulterior au dus la concluzia că nu numai derivații sulfatiadiazolului, ci și diferiții produși intermediari, necesari sintezei acestor derivați, pot prezenta acțiune tuberculostatică și chiar însăși tiosemicarbazidele. În acest fel a reieșit ca necesară studierea a numeroase tiosemicarbazide, socotite intermediare în obținerea unor derivați heterociclici. O mare parte dintre acestea avînd însă o toxicitate ridicată, s-a impus necesitatea obținerii unor produși activi, dar cu o toxicitate mai scăzută.

În primul rînd atenția s-a îndreptat spre studierea produșilor rezultați prin ciclizarea 1-acil-tiosemicarbazidelor, care sînt susceptibili de a se deshidrata și de a se cicliza în două moduri, reacție care conduce la formarea compușilor tiadiazolici (IV) și triazolici (V) (formula 2).

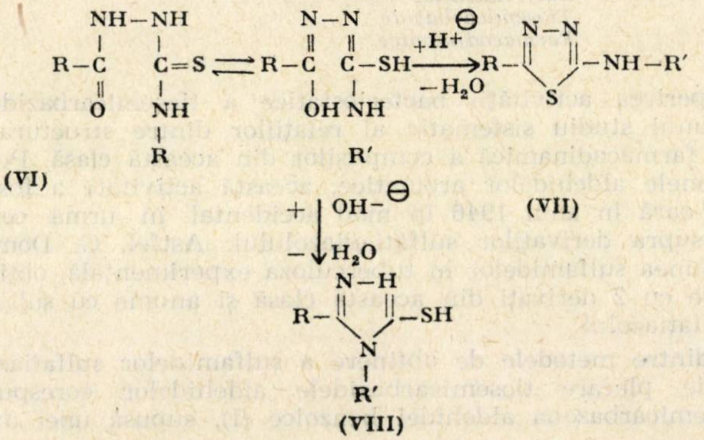
Formula 2



(IV) (V)

Un caz similar îl prezintă însă și tiosemicarbazidele 1,4-disubstituite (VI), care, datorită celor două forme tautomere, în funcție de pH-ul mediului, pot forma produși de ciclizare (formula 3).

Formula 3



(VI) (VII) (VIII)

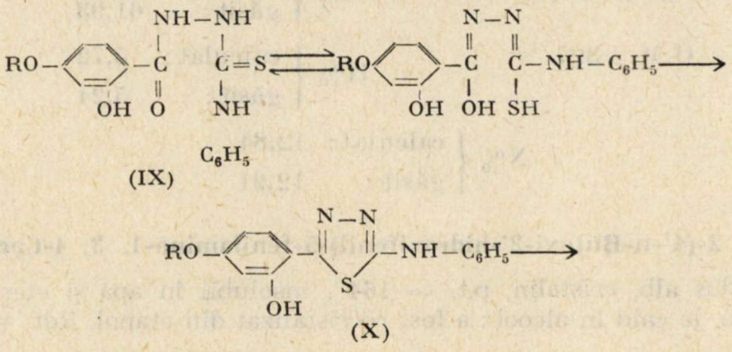
Din prima reacţie rezultă derivaţi tiadiazolici disubstituiţi (VII) (6, 7, 16), iar din a doua derivaţi tiazol-tiolici disubstituiţi (VIII) (3, 17, 20).

Începînd deci cu cercetările întreprinse de G. Domagk şi colab., derivaţii cu structură tiadiazolică sînt din ce în ce mai mult în atenţia cercetătorilor, ei constituind, în prezent, obiectul unor variate studii farmacodinamice privind acţiunile : tuberculostatică, antibacteriană, hipoglicemiantă, anticonvulsivantă, analgezică, antipiretică, antitiroidiană, antiinflamatoare (1, 5, 9, 18, 19) etc.

Ţinînd seama de diversitatea şi de importanţa acţiunilor pe care le manifestă unii dintre derivaţii 1, 3, 4-tiadiazolici studiaţi de diverşi autori (4, 8, 10, 11, 12, 15), în lucrările noastre ne-am propus şi am sintetizat o serie de derivaţi de 1, 3, 4-tiadiazol-2,5-disubstituiţi, pentru a le determina activitatea şi a stabili unele relaţii între structura chimică şi însuşirile farmacodinamice.

Din studiul numeroaselor metode de preparare a derivaţilor tiadiazolici menţionate în literatură (3, 8, 11, 12, 13, 14), am considerat ca fiind mai simplă, rapidă şi uşor de executat, metoda prin care 1-aciltiosemicarbazidele pot fi ciclizate în mediu puternic acid, la rece. Ca materie primă ne-au servit 4-aril-1-acil-tiosemicarbazidele (IX) preparate de noi anterior (21), care, supuse unei reacţii de ciclizare în prezenţa acidului sulfuric concentrat ne-a condus la derivaţi tiadiazolici-2,5-disubstituiţi (X) (formula 4).

Formula 1



$R = -C_2H_5(XI); -C_3H_7(n)(XII); -C_4H_9(n)(XIII); -C_5H_{11}(n)XIV; -C_5H_{11}(izo)(XV)$

Pentru compuşii XI—XV, care nu au fost găsiţi citaţi în literatura de specialitate pe care am consultat-o, s-au stabilit exact condiţiile de lucru, randamentele şi au fost făcute determinările cantitative necesare ; structura lor a fost confirmată prin spectre în I.R., care au pus în evidenţă benzile caracteristice pentru toate funcţiile din moleculă.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

XI 2-(4'-Etoxi-2'-hidroxifenil)-5-fenilamino-1,3,4-tiadiazol.

La 1 g 1-(4'-etoxi-2'-hidroxibenzoil)-4-fenil-tiosemicarbazidă am adăugat, treptat şi sub agitare 5 ml acid sulfuric concentrat. După un repaus de 15 minute, cînd totul a intrat în soluţie, am turnat conţinutul balonului în fir subţire pe gheaţă.

A apărut imediat un precipitat alb. După topirea gheții, am adăugat o soluție de amoniac concentrat pînă la pH = 8—9. Precipitatul format a fost spălat cu apă și esorat. Produsul (XI) obținut, 0,56 g Rdt. = 59,1%, recristalizat din alcool metilic, este o substanță albă, cristalizată cu p.t. = 175—176°, insolubilă în apă, eter, solubilă în acetonă și cloroform, solubilă la cald în alcool metilic şi etilic.

$C_{16}H_{15}N_3O_2S$	C%	calculat: 61,32 găsit: 60,85
G.M. = 313,20	H%	calculat: 4,82 găsit: 5,22
	N%	calculat: 13,40 găsit: 13,27

Folosind aceeași metodă au fost obținuți următorii compuși:

XII **2-(4'-n-Propoxi-2'-hidroxifenil)-5-fenil-amino-1, 3, 4-tiadiazol.**

Produs alb, insolubil în apă, solubil la rece în acetonă și cloroform, iar la cald în alcool, p.t. = 170° (etanol)
Rdt. = 55,3%

$C_{17}H_{17}N_3O_2S$	C%	calculat: 62,38 găsit: 61,93
G.M. = 327	H%	calculat: 5,72 găsit: 5,24
	N%	calculat: 12,84 găsit: 12,91

XIII **2-(4'-n-Butoxi-2'-hidroxifenil)-5-fenilamino-1, 3, 4-tiadiazol**

Produs alb, cristalin, p.t. = 164°, insolubil în apă și eter, solubil în acetonă, la cald în alcool; a fost recristalizat din etanol, Rdt. = 62,7%.

$C_{18}H_{19}N_3O_2S$	C%	calculat: 63,34 găsit: 62,90
G.M. = 341	H%	calculat: 5,61 găsit: 5,96
	N%	calculat: 12,30 găsit: 12,18

XIV **2-(4'-n-Amiloxi-2'-hidroxifenil-5-fenilamino-1, 3, 4-tiadiazol.**

Produs alb, amorf, p.t. = 152° (etanol), insolubil în apă și eter, solubil în acetonă și la cald în cloroform, Rdt. = 47,3%.

$C_{19}H_{21}N_3O_2S$	C%	calculat: 64,20 găsit: 63,78

G.M. = 355 H% { calculat: 5,96 / găsit: 6,21 }

N% { calculat: 11,83 / găsit: 11,90 }

XV 2-(4'-izo-Amiloxi-2'-hidroxifenil)-5-fenilamino-1, 3, 4-tiadiazol.

Produs alb, cristalizat p.t. = 160° (etanol), insolubil în apă și eter, solubil în cloroform și acetonă, solubil la cald în etanol, Rdt. = 53,6%.

$C_{19}H_{21}N_3O_2S$ C% { calculat: 64,20 / găsit: 63,69 }

G.H. = 355 H% { calculat: 5,96 / găsit: 6,30 }

N% { calculat: 11,83 / găsit: 11,77 }

Urmînd indicațiile din literatură pentru compușii cu structură chimică asemănătoare, am procedat la unele testări farmacodinamice. În cadrul acestor cercetări s-a studiat acțiunea de inhibare a monoaminoxidazelor, urmărindu-se: acțiunea asupra motilității spontane la șoarece, acțiunea asupra ptozei produse de reserpină, antagonizarea acțiunii reserpinei asupra motilității spontane a șoarecelui, precum și antagonizarea efectului facilitator al reserpinei asupra convulsiilor pentetrazolice.

Existînd o asemănare de structură între compușii sintetizați de noi și unele substanțe cu acțiune analgezică, am determinat activitatea lor asupra reacției la durerea produsă printr-un stimul caloric la șoarece.

A fost cercetată, de asemenea, acțiunea asupra temperaturii normale a corpului, acțiunea de potențare a somnului indus prin hexobarbital, precum și acțiunea antiinflamatorie.

În urma experimentărilor făcute s-au obținut rezultate încurajatoare cu produșii XV privind activitatea inhibitoare M.A.O. și cu produșii XIV și XV privind prelungirea acțiunii hipnotice a hexobarbitalului; compusul XIV a dovedit și o acțiune antiinflamatoare evidentă în comparație cu aminofenazona luată ca substanță de referință.

Avînd în structura chimică a compușilor noștri grupări capabile să le confere activitate tuberculostatică, am efectuat și testarea calitativă a acțiunii lor antimicrobiene asupra unor micobacterii patogene și nepatogene, folosind ca microorganisme-test *Mycobacterium tuberculosis*, varietatea *hominis* și *Mycobacterium smegmatis*.

În urma experimentărilor făcute, s-a constatat o activitate marcată pentru compușii XI, XIII, XIV și XV, ceea ce de fapt ar necesita un studiu mai aprofundat, considerînd aceste prime rezultate ca fiind foarte încurajatoare.

Întrucît în literatură se semnalează numeroși derivați de tiadiazol, de a căror structură chimică este legată și acțiunea citostatică, aceasta

ne-a determinat să studiem acţiunea compuşilor noştri pe celula vegetală în diviziune mitotică, pentru a stabili timpul de acţiune şi o eventuală corelaţie între activitatea şi structura lor chimică. În cercetările noastre am folosit tehnica prin care s-a urmărit pe meristeme radiculare de *Triticum vulgare*, sensibilizate sau nu cu cofeină sol.M/1 000, alterările figurilor mitotice produse de substanţele luate în studiu (2).

Analiza microscopică a arătat că din seria cercetată numai produşii XI şi XV sînt activi, potenţînd acţiunea statmodieretică a cofeinei ; ei produc alterări care au condus la apariţia de celule bi- tri- şi tetranucleate în repaus şi în mitoză.

Deşi în absenţa cofeinei substanţele cercetate nu au produs alterări ale figurilor mitotice, nu putem totuşi considera că derivaţii sînt lipsiţi de activitate ; acest lucru s-ar putea datora faptului că ele fiind insolubile în apă, nu se pot realiza la nivelul celulei în mitoză, concentraţii capabile de a perturba procesul cariokinetic.

În concluzie, din seria substanţelor cu structură tiadiazolică, preparată de noi, compuşii : XI, XIII, XIV şi mai ales XV s-au dovedit interesanţi. Rezultatele încurajatoare obţinute în urma acestor încercări preliminare ne obligă la un studiu farmacodinamic mai aprofundat, mai cu seamă asupra activităţii tuberculostatice, aceasta fiind de fapt considerată de noi ca cea mai promiţătoare acţiune a substanţelor obţinute în lucrările noastre.

BIBLIOGRAFIE

1. CLARKSON R., LANDQUIST J. K. — *J. Chem. Soc.*, 1967, 24, 2 700.
2. CONSTANTINESCU D. GR., RETEZEANU M. şi colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, X, 10, 587.
3. FREUND M. — *Ber.*, 1896, *III*, 29, 2 483.
4. GAGIU F., GYÖRFI Z., BINDER N. — *J. Prakt. Chem.*, 1968, 37, 5—6.
5. GOERDLER J., OHM J., TEGTMAYER O. — *Chem. Ber.*, 1956, 89, 1 534.
6. HOGGART E. — *J. Chem. Soc.*, 1949, 1 160, 1 163.
7. HOGGART E. — *J. Chem. Soc.*, 1950, 612—614.
8. KALETSKII A. M., TSURCAN O. O. — *Farm. J.*, 1966, *21*, 4, 18—22.
9. KLOSA J. — *Arch. Pharm.*, 1954, *287*, 1, 12—14.
10. MAVRODIN A., GAGIU F. — *Pharmazie*, 1967, *22*, 8, 434—436.
11. MASAKI O., HIROAKI K. — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1952, 72, 1 533—1 535.
12. MASAKI O., AKIRA M. — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1952, 72, 373—375.
13. MIETZSCH F., WUPPERTAL F. — *Angew. Chem.*, 1951, 63, 250.
14. NEIDLEIN R., TAUBER J. — *Pharm. Zentral.*, 1968, *107*, 6, 430—2.
15. OLESON J. J., SLOBODA A., TROY W. — *J. Amer. Soc.*, 1955, 77, 6 713.
16. PULVERMACHER G. — *Ber.*, 1894, *I*, 27, 613.
17. RUDHA V., RANGA R. V., SRINIVISAN V. R. — *Current. Sci.*, 1966, *35*, 191, 487—488.
18. RUSSO F., GHELARDONI N. — *Boll. Chim. Farm.*, 1966, 105, 911.
19. RUSSO F., GHELARDONI N. — *Boll. Chim. Farm.*, 1967, 106, 826.
20. RUSSO F., GHELARDONI N. — *Boll. Chim. Farm.*, 1969, 108, 128—139.
21. SOARE JEANA, ZOTTA V. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, *XVIII*, 8, 461.

Articol intrat în redacţie la 14.II. 1972.

Indicele de clasificare : 615.779.93

RÉSUMÉ

V. Zotta, Jana Soare — RECHERCHES DANS LA SÉRIE DES THIOSÉMICARBAZIDES 1, 4-DISUBSTITUÉS AVEC DES RADICAUX AROMATIQUES. NOTE II. DÉRIVÉS NOUVEAUX DE CYCLISATION AVEC LA STRUCTURE THIADIAZOLIQUE

En utilisant la possibilité de cyclisation des dérivés des thosemicarbazides 1,4-disubstitués, en milieu fortement acide, et en prenant pour point de départ les 4-aryl-1-acyl-thisémicarbazides, on a réussi à préparer — dans certaines conditions — une série de composés 2,5-disubstitués du 1,3,4-thiadiazol, chez lequel les radicaux alkyliques sont les suivants : éthyle, -n-propyle, -n-butyle, -n-amyle et azoamyle.

On a établi les conditions de travail, les rendements et on a effectué les déterminations quantitatives nécessaires pour tous les composés synthétisés.

La constitution des composés a été confirmée par analyse spectrale en I.R.

Dans le cadre des tests pharmacodynamiques entrepris afin d'établir l'action de ces composés on a constaté que :

— les dérivés XIV et XV sont actifs en ce qui concerne les actions : inhibitrices MAO et de renforcement de l'action hypnotique de l'héxobarbital ;

— les dérivés XI, XIII, XIV et XV ont prouvé une activité antimicrobienne marquée ;

— les dérivés XI et XV renforcent l'action statmodiérétique de la cofféine.

Parmi tous les produits préparés et étudiés du point de vue pharmacodynamique les plus intéressants se sont avérés : XI, XIII, XIV et XV, surtout en ce qui concernait leur activité antimicrobienne (tuberculostatique).

ZUSAMMENFASSUNG

V. Zotta, Jana Soare — FORSCHUNG DER THIOSEMICARBAZIDSERIE DIE DURCH AROMATISCHE RADIKALE IN 1,4 DOPPELT SUBSTITUIERT WURDEN. II. MITTEILUNG. NEUE DERIVATE INFOLGE DER ZYKLISATION MIT THIODIAZOLSTRUKTUR

Man wendete die Möglichkeit der Zyklusbildung für Thiosemicarbazidderivate mit doppelter Substitution in 1,4 in stark saurem Milieu an, indem man von 4-Akryl-1-Azyl-Thiosemicarbaziden unter bestimmten Bedingungen ausging und eine Serie von 2,5 doppelt substituierten Verbindungen von 1,3,4-Thiadiazol herstellte, bei denen die Alkylradikale folgende waren : Äthyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Amyl und Azoamyl.

Für alle sintetisierten Verbindungen wurden die Arbeitsbedingungen, die Ergebnisse und die notwendigen quantitativen Bestimmungen festgestellt.

Die Zusammensetzung dieser Verbindungen wurde durch die infrarote Spektralanalyse bestätigt.

Im Rahmen der pharmakodynamischen Teste die zur Bestimmung der Wirkung dieser Verbindungen unternommen wurden stellte man fest dass :

— die Derivate XIV und XV aktiv sind, hinsichtlich der Wirkungen : Unterdrücken von MAO und Potenzierung der hypnotischen Wirkung des Hexobarbitals ;

— die Derivate XI, XII, XIV und XV haben bedeutende antimikrobielle Wirkung ;

— die Derivate XI und XV potenzieren die statmodieretische Wirkung des Koffeins.

Von allen hergestellten und untersuchten Produkten waren folgende vom pharmakodynamischen Standpunkt am wichtigsten : XI, XIII, XIV und XV vor allem bezüglich der antimikrobiellen Wirkung (Tuberkulostatika).

SUMMARY

V. Zotta, Jana Soare — STUDIES IN THE THIO-SEMICARBAZIDE SERIES, 1,4-DI-SUBSTITUTED WITH AROMATIC RADICALS, NOTE II. NEW CYCLIZATION DERIVATIVES WITH THIA-DIAZOLIC STRUCTURE

Starting from the possibility of cyclization of 1,4-substituted thio-semicarbazides in a highly acidified environment, a series of 2,5-substituted compounds have been prepared from 4-aryl-1-acyl-thio-semicarbazides in which the alkyl radicals are : ethyl, -n-propyl, -n-butyl, -n-amyl and azo-amyl. For all the synthetized compounds have been established the working conditions, the rates of the reactions and the necessary quantitative determinations have been performed. The structure of the compounds was verified by infrared spectral analysis. In the frame of pharmacological testings carried out with the aim of establishing the effects of these compounds it was noted that : — derivatives XIV and XV are active with regard to MAO inhibition and can potentiate the hypnotic action of hexobarbital ; — derivatives XI, XIII, XIV and XV have a warked antimicrobial activity ; — derivatives XI and XV can potentiate the statmo-dieretic action of coffeine. Of all the compounds investigated from the pharmacological viewpoint the most interesting appear to be XI, XIII, XIV and XV, especially with regard to the anti-microbial (anti-tuberculous) activity.

РЕЗЮМЕ

В. Зотта, Жана Соаре — ИССЛЕДОВАНИЯ РЯДА 1,4-ДВАЖДЫ ЗАМЕЩЕННЫХ АРОМАТИЧЕСКИМИ РАДИКАЛАМИ ТИОСЕМИКАРБАЗИДОВ. СООБЩЕНИЕ II. НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛИЗАЦИИ, ОБЛАДАЮЩИЕ ТИОДИАЗОЛОВОЙ СТРУКТУРОЙ

Используя возможности циклизации производных 1,4-араждызамещенных тиосемикарбазидов в сильно кислой среде и, исходя из 4-арил-1-ацил-тиосемикарбазидов в определенных условиях был приготовлен ряд 2,5-дважды замещенных производных 1,3,4-тиодиазола, в которых алкиловыми радикалами являются: этил, -п-пропил, п-бутил, -п-амил, а также и азоамил.

Для всех синтезированных производных были установлены рабочие условия, количества их выходы и были произведены необходимые количественные определения.

Состав производных был подтвержден при помощи спектрального анализа в инфракрасных лучах.

При фармакодинамических тестированиях предпринятых в целях установления действия этих производных, были сделаны следующие констатации:

— XIV и XV-производные являются активнымис с точки зрения тормозящего действия МАО и потенцирования снотворного действия гексобарбитала;

— XI, XIII, XIV и XV-производные оказались обалдающими выраженным противомикробным действием;

— XI и XV-производные потенцируют диуретическое действие кофеина.

Среди всех приготовленных и фармакодинамических исследованных производных наибольший интерес представляют:

XI, XIII, XIV, XV-производные главным образом с точки зрения их противомикробной деятельности (туберкулостатическое действие).

La potentiation entre l'activité de la d-tubocurarine et du pancuronium sur le blocage neuromusculaire durant une application combinée

G. Logaras, A. G. Paradelis, S. Macris, T. Kyratzidis, C. Triantaphyllidis

Laboratoire de Phamacologie Expérimentale, Faculté de Médecine, Université de Thessaloniki
Directeur : le prof. G. Logaras

L'étude de la synergie ou l'antagonisme médicamenteux observés lors de l'administration simultanée de divers medicaments présente un interêt pharmacologique et clinique important.

Du point de vue pharmacologique, cette étude approfondit au mécanisme à l'action des médicaments utilisés. D'autre part, le clinicien peut appliquer les résultats observés et éviter les réactions imprévues ou les effets secondaires probables, aussi bien qu'utiliser la synergie dans un but thérapeutique particulier.

Dans les cas relaxants musculaires, la potentiation des médicaments compétitifs par certains antibiotiques, constitue un exemple d'association contreindiquée (Pittinger et al, 1958, Bennetts, 1964, Mullett et Keats, 1961, Small, 1964). Cependant, l'augmentation des effets relaxants de la succinylcholine par l'héxafluorène a été utilisée convenablement par de nombreux anesthésiologistes (Foldes et al, 1960).

C'est après l'administration simultanée ou successive de la d-tubocurarine et du pancuronium pendant l'anesthésie clinique que nous avons été impréssionnés par la relaxation musculaire beaucoup plus prolongée que celle qu'on a prévue à cause des doses administrées. Dans le but de contrôler cette observation clinique, nous procédé aux expériences suivantes. Une communication préliminaire sur ce sujet a été déjà présentée (Logaras et al, 1972).

MÉTHODES

Le diaphragme isolé du rat fut utilisé par la méthode de Bülbring (1946) modifiée par nous (Paradelis, 1972). Le bain de volume de 80 ml et de temperature constante de 37°C contenait le tampon suivant (g/l) : NaCl 6,8, KCl 0,4, $CaCl_2$ 0,2, $MgSO_4 . 7H_2O$ 0,2, $NaHCO_3$ 2,2, $NaH_2PO_4 . 2H_2O$ 0,15, $Fe(NO_3)_3 . 9H_2O$ 0,00072 et de glucose 1,0 (Paradelis et Zaimis, 1969). La solution était oxygénée par le carbogène. Le pH était 7,2.

Le nerf phrénique était stimulé par un courant rectangulaire avec des chocs sur de 4 volts, d'une durée de 250 μsec et d'une fréquence

de 1 par 10 sec. Pour la stabilisation de la préparation, celle-ci a été stimulée pendant 45 minutes avant l'addition des substances examinées.

Les contractions musculaires furent enregistrées d'une façon isotonique par un levier Brodie Universel. La tension du muscle non contracté était de l'ordre de 2,3 — 3,0 g.

Le temps nécessaire pour la production d'inhibition neuromusculaire complète a été détérminé séparement après administration de

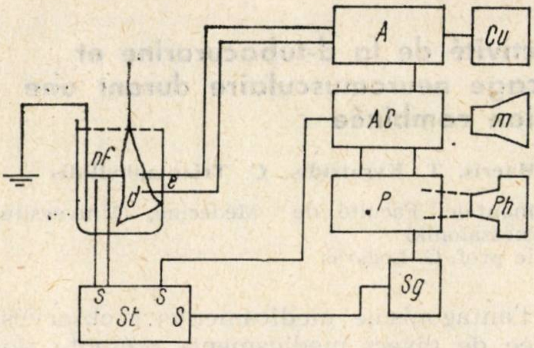


Fig. 1. — Disposition de l'appareil pour l'energistrement des potentiels d'action. d, diaphragme du rat, nf, nerf phrénique, e, électrodes de stimulation et de réception du potentiel, St, stimulateur, s, sorties, S. sinchronisateur. A, préamplificateur, AC, amplificateur principal, P, oscillographe, Cu, unité de calibration, m, mégaphone, Ph, appareil photographique, Sg, synchronisateur de nettoyage horizontal

d-tubocurarine chloride et de pancuronium bromide dans une concentration de 10^{-6} g/ml dans le bain. Le temps nécessaire pour l'inhibition neuromusculaire complète a été également déterminé après administration combinée de d-tubocurarine et de pancuronium correspondant au quart des doses employées séparément et mentionées ci-dessus. L'intervalle entre l'application des deux médicaments après le double nettoyage de la préparation par la solution utilisée était de 20 minutes.

Enregistrement des potentiels d'action des fibres musculaires :

Pour l'enregistrement des potentiels d'action des fibres musculaires, on utilise des appareils électroniques dont l'assemblage apparait à la figure 1. On se sert d'un électromyographe à deux canaux de type RACIA. Dans le premier canal celui de l'amplificateur principal, on introduit l'électrode recevant le potentiel d'action du muscle, tandis que dans le second canal on introduit la sortie du stimulateur pour l'inscription du temps du début de la stimulation. Ainsi sur les deux canaux on représente le potentiel d'action des fibres musculaires, aussi bien que le stimulus.

L'oscillographe de l'électromyographe este synchronisé avec le stimulateur par la connection du synchronisateur du stimulateur avec le controle du nettoyage horizontal de l'oscillographe. On produit ainsi le nettoyage horizontal simultanément avec le début de la stimulation.

Un mégaphone est placé à la sortie du premier canal, donnant une représentation sonore des potentiels d'action des fibres musculaires.

Les potentiels d'action sont enregistrés sur un film par un appareil photographique adapté à une position spéciale de l'électromyographe.

L'électrode des potentiels d'action fut construit par nous-mêmes et consiste en deux pointes parallèles en platine, posées à une distance constante de 2 mm l'une de l'autre. L'électrode est introduit dans le diaphragme de telle façon, que la ligne joignant les deux pointes soit parallèle avec les fibres du muscle.

Pour éviter les interférences extérieures, tous les conducteurs électriques sont blindés et connectés „terre". Le bain est aussi connecté „terre" en y plaçant une plaque d'argent qui est en connection avec la connection „terre" de l'appareil électromyographe.

Les potentiels d'action sont enregistrés avec la vitesse de nettoyage de 4 msec/cm et avec une amplification variant selon le cas, mais toujours la même pour chaque préparation (de 100 jusqu'à 500 μV/cm).

On enregistre d'abord un potentiel d'action comme base de controle des changements causés par le médicament et ensuite quatre potentiels successifs pour contrôler la stabilité de la préparation. Les potentiels d'action sont ensuite enregistrés 2,5 et 10 minutes après l'application des médicaments examinés ainsi bien que 2, 5, 10 et 15 minutes après le nettoyage de la préparation avec le tampon utilisé.

RÉSULTATS

Le temps entre l'application de d-tubocurarine chloride dans une concentration de 10^{-6} g/ml et l'inhibition neuromusculaire complète était de 23 minutes (fig. 2). Le temps correspondant au pancuronium broide était de 45 minutes (fig. 3). Quand les deux substances étaient utilisées en combinaison dans une concentration égale au quart de celle mentionnée plus haut ($2,5 \times 10^{-7}$ g/ml), une inhibition neuromusculaire

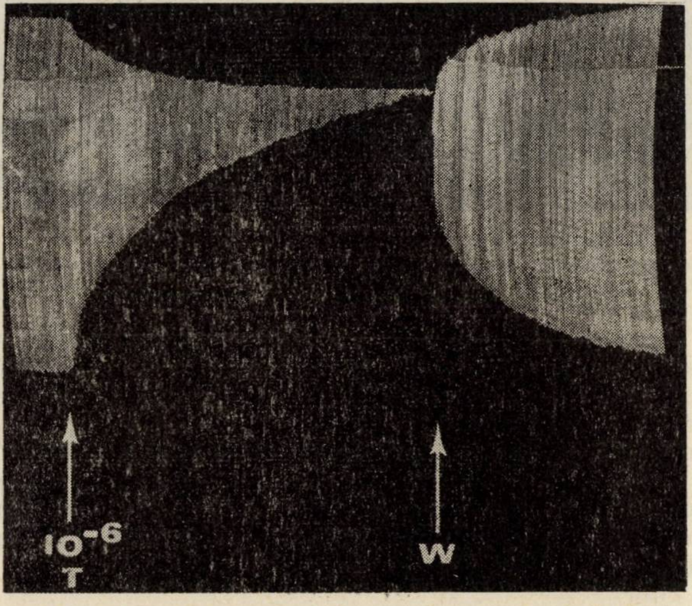


Fig. 2. — Enregistrement de la contraction du diaphragme du rat en réponse de stimulations séparées au nerf phrénique (4 volts, durée 250 μsec, fréquence 1 par 10 sec.). A la flèche T on ajoute de la d-tubocurarine. A la flèche W la préparation fut nettoyée deux fois avec le tampon (vitesse 2 mm/min.).

complète était de nouveau enregistrée, mais le temps de son apparition était considérablement plus court (19 minutes), que le temps nécessaire lors de l'application séparée des deux médicaments à des doses beaucoup plus grandes (fig. 4).

Après l'application de la d-tubocurarine (exp. 1) on observe une chute tres rapide du potentiel d'action des fibres musculaires du diaphragme, de telle façon, que dans 5 minutes le potentiel soit complètement disparu. Après le nettoyage de la préparation, le potentiel d'action réapparait lentement et c'est seulement après 15 minutes qu'il prend de nouveau sa forme initiale.

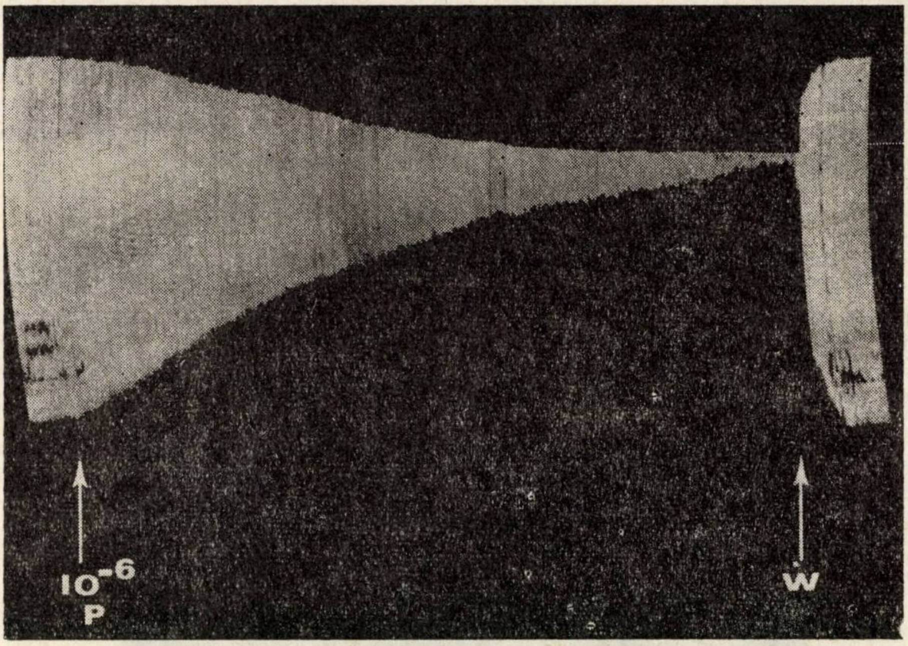


Fig. 3. — Enregistrement de la contraction du diaphragme du rat en réponse de stimulations séparées au nerf phrénique. A la flèche P on ajoute du pancuronium. A la flèche W la préparation fut nettoyée avec le tampon

Après l'application du pancuronium (exp. 2) on observe une chûte du potentiel plus lente, et la réapparition suivant le nettoyage de la préparation revient plus rapidement qu'avec la d-tubocurarine.

Quand la d-tubocurarine et le pancuronium sont appliqués simultanément (exp. 3) avec des doses égales au quart de celles qu'on a utilisées pour l'administration séparée, la disparition du potentiel d'action est très rapide et sa réapparition après le nettoyage est encore plus lente que celle qu'on a observée après l'application de la d-tubocurarine (figures 5 et 6).

DISCUSSION

Il a été observé que l'inhibition neuromusculaire produite par la d-tubocurarine était augmentée durant l'anesthésie générale obtenue par l'éther (Cullen, 1945), le fluroxene (Dornette, 1963), le méthoxyfluorane (Van Poznak, 1963), le halothane (Bryce-Smith et O'Brien 1956) ou le cyclopropane (Foldes, 1957).

La dose d'inhibition neuromusculaire de pancuronium est réduite par le thiopental, le halothane (Bonta et al, 1968, Wilson, 1966) ou l'éther (Bonta et Buckett, 1969).

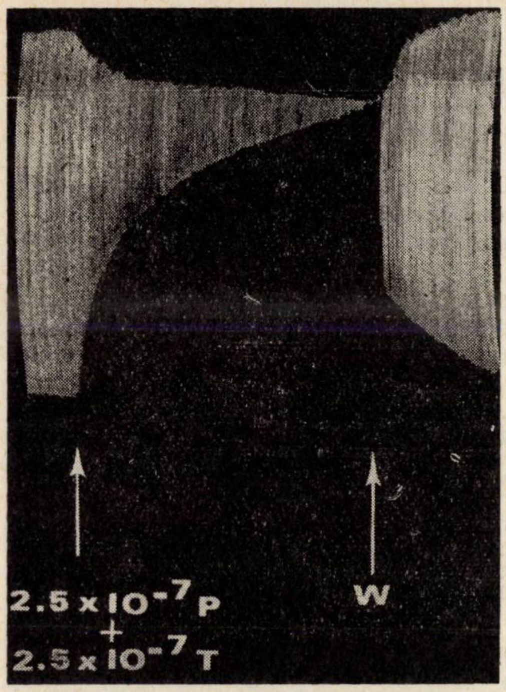


Fig. 4. — Enregistrement de la contraction du diaphragme du rat en réponse de stimulations séparées au nerf phrénique. A la flèche PT le pancuronium et la d-tubocurarine furent ajoutés. A la flèche W la préparation fut nettoyée avec le tampon.

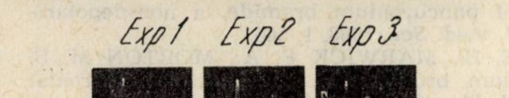


Fig. 5. — Enregistrement des potentiels d'action des fibres musculaires du diaphragme du rat. Exp. 1, effet de la d-tubocurarine. Exp. 2, effet du pancuronium. Exp. 3, effet de l'association des deux médicaments.

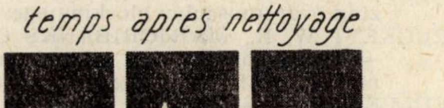


Fig. 6. — Enregistrement des potentiels d'action des fibres musculaires du diaphragme du rat. Suite de la figure 5.

L'utilisation intermittente de d-tubocurarine et de gallamine ne parait pas présenter des effets imprévus (Foldes, 1966). Il a été prouvé aussi qu'une dose de d-tubocurarine par voie intraveineuse, insuffisante par elle même de provoquer une inhibition neuromusculaire, augmente l'inhibition produite par le pancuronium chez le chat anesthésié (Buckett, 1968, Buckett et al, 1968).

Nos résultats font preuve qu'il existe une synergie dynamique entre la d-tubocurarine et le pancuronium, car après application combinée d'un quart des doses employées séparément l'inhibition neuromusculaire apparaît plus rapidement qu'après application des deux médicaments séparément. Quant au potentiel d'action, sa disparition plus rapide et la lenteur de sa réapparition après l'application des mêmes doses simultanément prouve de même une synergie entre les deux myorésolutifs.

BIBLIOGRAPHIE

MENNETS F. E. — Muscular paralysis due to streptomycin following inhalation anaesthesia, *Anaesthesia*, 1964, 19, 93.

BONTA I. L., BUCKETT W. R. — Pharmacological comparison between pancuronium bromide and d-tubocurarine, *Acta physiol. pharmacol. neerl.*, 1969, 15, 392.

BONTA I. L., GOORISSEN E. M., DERKK F. H. — Pharmocological interaction between pancuronium bromide and anaesthetics, *Europ. J. Pharmacol.*, 1968, 4, 83.

BRYCE-SMITH R., O'BRIEN H. D. — Fluothane a nonexplosixe volatile anaesthetic agent, *Brit. med. J.*, 1956, 11, 963.

BUCKETT W. R., — The parmacology of pancuronium bromide, a non-depolarizing neuromuscular blocking agent, *J. med. Sci.*, 1968, 1, 565.

BUCKETT W. R., MARJORIBANKS C. E. B., MARWICK F. A., MORTON M. B. — The pharmacology of pancuronium bromide, a new potent steroidal neuromuscular blocking agent, *Brit. J. Pharmacol.*, 1968, 32, 671.

CULLEN S. C. — The use of curate in anesthesia. *South. med. J.*, 1945, 38, 144.

DORNETTE W. H. L. — Clinical anesthesia with fluroxene in halogenated anesthetics, *Clin. Anesth.*, 1963, 1, 67.

FOLDES F. F. — Muscle relaxants in anaesthesiology, Ed. Charles C. Thomas, Springfield, 1957.

FOLDES F. F. — The choice and mode of administration of relaxants, *Clin. Anesth.*, 1966, 18.

FOLDES F. F., HILMER N. R., MALLOY R. E., MONTE A. P. — Potentiation of the neuromuscular effects of succinycholine by hexafluorenium, *Anesthesiology*, 1960, 21, 50.

LOGARAS G., MACRIS S., PARADELIS A. G., TRIANTAPHYLIDIS C. — Potentiation of the neuromuscular blocking activity of d-tubocurarine and pancuronium during combined application. Scientific Yearbook of the Faculty of Medicine, University of Thessaloniki, 1972, vol. 8, 145.

MULLET R. D., KEATS A. S. — Apneea and respiratory insufficiency after intraperitoneal administration of kanamycin, *Surgery*, 1961, 49, 530.

PARADELIS A. — Pharmacology of the neuromuscular transmission. Thesis, University of Thessaloniki, Greece, 1970.

PARADELIS A. G., ZAIMIS E. — Organ culture medium used in substitution for physiological salines, *J. Physiol. (Lond.)*, 1969, 201, 104

PITTINGER L. B., LONG J. P., MILLER J. R. — The neuromuscular blocking action of neomycin, a concern of the anesthesiologist, *Anesth. Analg.*, 1958, 37, 276.

SMALL G. A. — Respiratory paralysis after large dose of intraperitoneal polymyxin B and bacitracin, *Anesth. Analg.*, 1964, 43, 137.

VAN POZNAK A. — Clinical administration of methoxyflurane, *Clin. Anesth.*, 1963, 1, 103.

WILSON D. S. — Pancuronium, *Anaesthesist*, 1970, 19, 189.

Articol intrat în redacție la 23.IX.1972

Indicele de clasificare : 615.785.3—059

Probleme ale chimioterapiei anticanceroase

Nota IV. Toxicitatea asupra purtătorului de tumoare și unele aspecte ale relației cu doza de citostatic administrată

Gr. Maltezeanu, V. Dobre, I. Mogoș

Institutul Oncologic, București

REZUMAT

În chimioterapia anticanceroasă efectul antitumoral al citostaticelor este asociat de multe ori cu o toxicitate severă asupra gazdei, care reprezintă un obstacol principal și rămîne o cauză importantă în nerealizarea unui tratament eficient.

Doza este unul dintre factorii care participă la realizarea acestei toxicități și este în directă relație cu efectul produs asupra principalelor țesuturi și organe ale purtătorului de tumoare.

În lucrare se discută aspectele mai importante ale alegerii acestor doze, în vederea adaptării unei mai juste atitudini terapeutice, pentru obținerea unui înalt efect anticanceros și a unui minim efect asupra gazdei.

Chimioterapie *Gazdă*
Citostatice *Dozare*
Toxicitate

De la prima recomandare a unei scheme de tratament (în 1946 în hemopatiile maligne), în care se foloseau cîteva doze (3—5 zile) de Mechlorethamină (Nitrogen Mustard, HN_2) și pînă astăzi, experiența de laborator și clinică a strîns o serie de date care au dus la o îmbunătățire substanțială a tratamentului chimioterapeutic anticanceros.

Dacă ar trebui să precizăm locul citostaticelor între celelalte droguri grupate după timpul lor de folosire, parametrul întrebuințat în acest sens de unii autori (1), acestor agenți chimioterapeutici li s-ar cuveni și din acest punct de vedere o grupare specială. Astfel, drogurile anticanceroase sînt întrebuințate pentru un timp scurt, ca și pentru serii repetate, mai rar pentru o singură administrare, sau chiar pentru perioade mai îndelungate de tratament etc. Schematizînd originea acestor variate moduri de aplicare în chimioterapia anticanceroasă, aceasta s-ar datora în principal următorilor trei factori :

— stării particulare a subiectului supus tratamentului ;

— neoplaziei de origine tisulară atît de variată, cu răspuns deseori diferențiat, chiar la același drog ;

— diversității citostaticelor, ca structură și ca mecanism de acțiune.

Deci, varietate legată de gazdă, neoplazie și drog. Oricare ar fi însă aceste diferite atitudini terapeutice, în viitor, se merge către găsirea unor scheme mai unitare, care trebuie să atingă același scop, adică

de a obține un efect maxim pe tumoare și unul cît mai redus pe gazdă. În acest sens se impune aplicarea celei mai adecvate scheme de tratament, acordîndu-se de la început importanța primului tratament și precocitatea aplicării lui (2).

Într-o lucrare anterioară, în care am analizat unele aspecte ale relației dintre structura chimică a citostaticelor și toxicitatea asupra gazdei (3), a reieșit că în afara variatelor acțiuni antitumorale, aceste droguri produc modificări biologice importante și asupra organismului purtător de tumoare. Aceste modificări au ca substrat lezional diferite tulburări biochimice specifice la nivel molecular, care apoi devin din ce în ce mai nespecifice pe măsură ce le raportăm la organitele subcelulare, la celulă și apoi la leziunea tisulară. Dacă populația neoplazică poate fi redusă prin tratament pînă la cîteva celule, din care mai devreme sau mai tîrziu să înceapă o nouă evoluție tumorală, gazda în schimb nu poate să supraviețuiască, reducînd din populația diferitelor țesuturi sub un minimum de celule, care să asigure integrarea anatomică și funcțională a lor în cadrul întregului organism.

Prin operația acestor leziuni sau tulburări, foarte frecvente în cazul citostaticelor, majoritatea țesuturilor lezate ale gazdei se pot regenera spre starea normală. Dar acest proces trebuie să se producă în intervalul cînd rezervele tisulare sau diferitele acte terapeutice pot permite organismului să fie compatibil cu viața.

Toxicitatea asupra gazdei este cea mai mare problemă care se pune în paralel cu activitatea antitumorală. Efectele secundare atît de mari pe întregul organism (tabelul I), ne obligă la o individualizare făcută cu cea mai mare grijă atît pentru tumoare, dar mai ales pentru particularitățile biologice ale fiecărui subiect supus tratamentului ; așa cum este de exemplu hipersensibilitatea unor bolnavi la unele droguri antiblastice, diverse stări patologice care pot coexista etc. și care pot determina o exagerare a efectului citostaticelor asupra organismului și creează serioase complicații. Procentual în multe cazuri, efectele pe gazdă sînt chiar mai frecvente și mai grave decît răspunsurile obiective pe tumoare (4, 5). Acest procent nedorit de toxicitate trebuie căutat și explicat de multe ori prin deficiențe ale schemei aplicate, la alegerea căruia nu s-a ținut seama de unele indicații particulare, care depind de neoplazie-gazdă și sensibilitatea tumorii la citostaticul respectiv.

Este cunoscut că atunci cînd acestea sînt bine analizate, pot fi folosite și doze mici netoxice, cu un efect bun (de ex. Sarcolizina în cazul mielomului multiplu, MTX în corioepiteliom, Mileranul în cazul leucemiei mieloide cronice etc.) sau se pot obține în unele condiții și modele de administrare (de ex. infuzie continuă cu 5-fluorodeoxiuridină), chiar cu doze mari, rezultate bune antitumorale și cu o toxicitate mică ; se mai pot folosi și alte metode sau scheme, cu condiția unei toxicități reduse sau în afara unei toxicități pe gazdă (6,7). Cu toate acestea, populația celulară neoplazică ca și cea a cîtorva țesuturi ale gazdei, care avînd un potențial de reduplicare mai mare (măduva osoasă, intestin etc.), sînt aproximativ la fel de sensibile la agenții chimioterapici. Totuși, fiindcă în general majoritatea celulelor tumorale din cadrul populației neoplazice respective sînt într-o activă proliferare și de cele mai multe ori au timpul de generație mai scurt, cu o posibilitate deci de interferare sigură și frecventă în stadiile sensibile importante („S")

Tabelul I

Unele din simptomele grave, produse de efectele toxice ale unor citostatice, administrate în doze mari (DL_{50}) la șobolanul Wistar normal.

Nr. crt.	Drog	DL_{50} mg/kg)	Calea de administrare	Leucocite periferice la a 4-a zi (elemente/ $mm^3 \times 10^3$) media (minima-maxima)	*IGL la a 4-a zi	Alte simptome toxice pînă la a 8-a zi		***
						Diarei	Hemoragii	
1.	Mustargen (HN_2)	1,5	i.p.	3,2 (0,8–5,2)	0,48	75	90	(78)
2.	Clafen (Endoxan)	140	i.p.	2,8 (0,6–3,6)	0,18	45	75	(35)
3.	Melfalan (1-Sarcolizină)	7,6	i.p.	2,2 (0,6–2,8)	0,06	75	90	(77)
4.	IOB-82	17,4	i.p.	2,6 (0,9–3,4)	0,64	85	75	(59)
5.	Girostan (thio-TEPA)	8,4	i.p.	2,8 (1,0–3,3)	0,05	85	70	(66)
6.	Metotrexat	18,0	i.p.	4,6 (0,7–9,1)	0,08	80	85	(69)
7.	Purinetol (6-Mercaptopurina)	250	i.p.	6,5 (2,2–12,0)	0,21	45	85	(38)
8.	5-Flourouracil	160	i.p.	3,6 (1,8–7,2)	0,05	70	75	(44)
9.	V.L.B.**	1,4	i.p.	4,2 (1,6–8,0)	0,02	85	75	(72)
10.	Natulan **	1054	p.c.	3,8 (2,1–5,2)	0,03	45	90	(25)
11.	Bisulfan (Mileran)	45	p.c.	4,2 (2,7–6,1)	0,01	35	85	(23)

* Raportul (indice) dintre granulocite față de limfocitele din sîngele periferic (IGL la șobolan normal = 0,35 ± 0,09)
** Leucocitele periferice și IGL au fost apreciate la a 6-a zi de la administrare.
*** Frecvența la diarei și hemoragii, la același animal, la suta de cazuri cu aceste simptome.

din ciclul celular, le fac mai vulnerabile. Există și celule canceroase (dar puține în comparație cu gazda) într-o stare neproliferativă, în stadiul Go sau în diferite grade de diferențiere metabolică, diferențiere ce este în concordanță cu nivelul biologic la care au fost cancerizate primele celule, în această stare ele pot fi mai puțin sensibile. Multe dintre acestea au totuși un potențial de reduplicare.

Alegerea drogului anticanceros este de o mare importanță, privindu-l atît sub aspectul acțiunii sale antitumorale celei mai indicate, dar în special asupra toxicității sale asupra gazdei.

După ce s-a ales drogul cu cel mai potrivit tropism asupra neoplaziei, se vor avea în vedere și modificările sau influențele asupra acțiunii lor, care se pot ivi în legătură cu metabolismul substanței respective, cu absorbția, distribuția, alterările metabolice sau aspectele

excretorii (8). Alegerea va fi legată apoi de controversata stabilire a mărimii dozelor sau a dozei totale, a căii de administrare, a ritmului şi intervalului dintre ele, a asocierii cu alte citostatice sau agenţi anticanceroşi, ordinea aplicării lor sau asocierea cu multe droguri necitostatice, conturînd astfel ceea ce se numeşte de fapt stabilirea schemei de tratament. La aceasta se mai adaugă însă şi alţi factori care vor influenţa efectul acestei scheme, dintre care amintim dezvoltarea rezistenţei tumorale la drogul aplicat, care se instalează uneori surprinzător de repede, sau aceea a obişnuinţei gazdei, care este cu mult mai rară în domeniul chimioterapiei anticanceroase, dar care totuşi există şi poate pune probleme interesante.

Posibilitatea de eradicare a neoplaziei, însă cu o toxicitate pe gazdă acceptabilă, depinde de o serie de parametri, dintre care doza este cea mai importantă, efectul citostaticului fiind în raport direct cu ea. Această eradicare după unii autori (9) se poate efectua numai în perioada imediată după o remisiune şi noi accentuăm că cel mai mare procent de vindecare ar putea fi după prima remisiune şi ar corespunde cu efectul terapeutic de vindecare a drogului asupra unor tumori de grefă, tratat la intervale de 24 de ore după efectuarea transplantării. Acest efect de curabilitate are deci, printre alţi factori de care depinde (ex. doza), şi o directă legătură cu masa tumorală, adică cu numărul de celule maligne tratate (10).

În mod practic, chimioterapia anticanceroasă are foarte rar ocazia să fie aplicată în asemenea condiţii, adică asupra unor tumori de volum redus. În plus, faptul că celulele maligne se găsesc în diferite stadii de sensibilitate faţă de drog, cu răspuns atît de heterogen în cadrul aceleiaşi populaţii celulare, poate fi iar o cauză de insucces. De aceea, o singură doză este de cele mai multe ori insuficientă pentu a rezolva neoplazia. Atunci, cît de mare va fi doza pe care o vom aplica şi pe care desigur o vom repeta într-o schemă cu intenţie de curabilitate? Ce se va întîmpla cu toxicitatea asupra purtătorului de tumoare în asemenea situaţii?

Unii autori (11) arată necesitatea dozelor mari (de ex. în recidiva cancerului de sîn, administrate imediat postoperator) şi obligaţia de a cunoaşte eficienţa acestor doze întrebuinţate, întrucît pot fi diferenţe foarte mici de mărime între doze cu efect slab (thio-TEPA, 0,6 mg/kg), de cele cu efect bun (thio-TEPA, 0,8 mg/kg), dar şi cu diferenţe mai importante asupra toxicităţii pe gazdă. Aceste diferenţe de toxicitate pot fi uneori chiar foarte mari. De ex. (dacă doza de 12 mg/kg $\times$ 5 de 5/FU este mărită cu 25—30% (15 mg/kg/zi $\times$ 5), fenomenele toxice pe gazdă, pe anumite ţesuturi sau organe, pot fi cu mult mai mari decît acest procent, chiar de cîteva ori, dar fără o mărire a activităţii antitumorale sau chiar cu un efect mai slab (12). În alte date clinice aceste diferenţe sînt şi mai mari (13).

Folosirea nejustificată a unor citostatice mai puţin indicate în anumite localizări obligă ca pentru obţinerea unor rezultate obiective (şi acestea însă într-un procent redus) să se întrebuinţeze doze foarte mari, dar care vor avea repercusiuni tot atît de mari asupra gazdei. Deci, este necesar a cunoaşte indicaţia majoră a anumitor droguri anticanceroase asupra diferitelor neoplazii, pentru a putea stabili şi folosi dozele cele mai adecvate, spre a feri purtătorul de tumoare şi de alte efecte toxice. Un exemplu ni-l oferă analogii ribonucleozizi şi ribonucleotizi de la 6-Mercaptopurină (6-MP) şi 8-Azaguanină (8-AG), care deşi

au o activitate antitumorală mai bună față de derivații lor inferiori, la unii dintre ei toxicitatea pe gazdă crește procentual mai mult decît efectul pe neoplazie (de ex. derivații de la 8-Azaguanină) (14).

Pentru ca să fie eficientă, trebuie în așa fel aleasă, încît să distrugă mai mult decît numărul de celule canceroase ce rezultă din diviziune sau să oprească în unele faze ale ciclului celular peste 50% din celulele ce se vor multiplica. În acest fel va scădea populația celulară tumorală din ce în ce mai mult, o dată cu repetarea ei. Deși gazda are cîteva țesuturi importante cu aceeași sensibilitate ca și neoplazia la citostatice, totuși raportul de masă celulară sensibilă este în avantajul gazdei. Acest avantaj va fi cu atît mai mare, cu cît volumul tumoral va fi mai mic și tratamentul mai precoce (2, 15).

Se pare că efectul corespunzător al unei doze minim perceptibile este inhibiția mitozei, care reprezintă cel mai coborît efect de prag recunoscut pînă acum la droguri. Pentru a împiedica reduplicarea ADN, factor important în inhibiția unei mitoze care se poate efectua în timpul desfășurării unui ciclu celular, dozele de citostatice au valori diferite atît în ceea ce privește potențialul lor de alchilare, dar mai ales a „ținteI“ alchilate. Una este valoarea alchilării HN_2 (este suficient 1/250 000 deoxiribonucleotide să fie alchilată, pentru a împiedica reduplicarea) și alta la Chloroquine Mustard (1/50 000) (16). Întrebuințînd TEM-C^{14}, s-a demonstrat că trebuie 1/10 000 din unitățile nucleotidelor ADN să conțină izotopul spre a fi suficient să se denatureze fasonarea lui și deci stoparea ciclului spre mitoză (17). Aceste trei exemple vin să confirme valoarea „ținteI“ alchilate, în relație cu potențialul dozei de citostatic.

Poate că în nici un domeniu al patologiei nu este atît de necesar, ca în cancer, realizarea unei concentrații maxime, pentru a avea un efect obiectiv pe țesutul canceros, în afara sau la limita unei toxicități evidente pe gazdă. Astfel doza maximă tolerată (DMT) reprezintă cantitatea maximă de substanță care poate fi administrată într-un anumit timp. Ea trebuie să producă leziuni grave ale celulelor maligne în totalitate sau în cea mai mare parte și de dorit ireversibile, iar asupra gazdei o gamă de simptome de minimă importanță, care pot fi amendate cu mijloace simple terapeutice. Doza maximă tolerată poate fi realizată într-o administrare unică sau, în timp, prin mai multe administrări. Criteriile generale de a stabili această doză capătă un aspect particular pentru fiecare citostatic. În domeniul experimental ea nu trebuie să producă o mortalitate mai mare de 5—10% din animalele testate. La om, este mai greu de apreciat și se estimează a fi cantitatea care produce un sindrom grav sau periculos la 1% din bolnavi (18). De obicei DMT (ca și DL_{50}) poate varia și cu calea de administrare (s.c., i.p., i.c., peroral etc.) sau cu forma histologică și volumul neoplaziei, care poate influența toxicitatea pe gazdă. Cunoașterea DMT este necesară, mai ales în tratamentul cancerului, pentru a ști ce cantitate de drog se poate folosi în vederea obținerii celui mai bun efect antitumoral, pentru a feri în același timp gazda de unele simptome grave și ca toxicitatea să poată fi controlabilă. Toxicitatea asupra purtătorului de tumoare este însumarea suferinței întregului organism, consecința leziunii mai multor țesuturi, mai mult sau mai puțin sensibile la citostatice, care contribuie la realizarea toxicității generale (fiind diferită și mai complexă decît cea asupra țesutului neoplazic, care conține în general o singură populație celulară malignă).

Analog relației doză-efect antitumoral, ilustrată de diferiți autori pe numeroase neoplazii (19), se poate vorbi și de relația doză-toxicitate (pe gazdă), dar numai că aceasta este evaluată parțial la om, raportînd-o uneori la un singur simptom mai grav sau mai important. În domeniul experimental această relație poate fi exprimată în plus și prin mortalitate (toxicitatea generală), la om aceasta fiind inadmisibilă și accidentală. Comparativ, procentul toxicității pe gazdă, luată în ansamblu, este

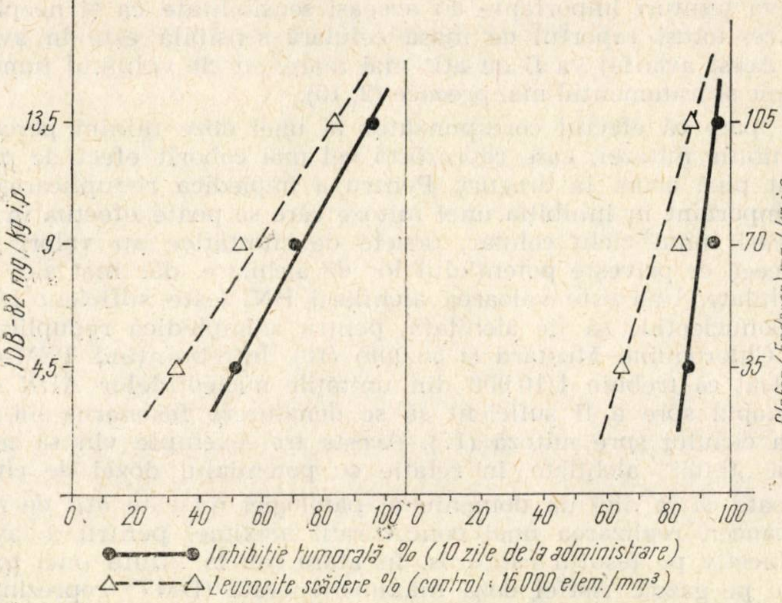


Fig. 1. — Relația intre efectul antitumoral și cel asupra leucocitelor periferice a unor doze unice (2/3, 1/2, 1/4 DL 50) de IOB-82 și Clafen (Endoxan), la șobolani Wistar cu tumoare Walker 256. (Tratamentul a început în a 7-a zi de la grefarea tumorii).
●—● Inhibiție tumorală % (10 zile de la administrare)
△- - -△ Leucocite scădere % (control : 16 000/mm^3)

mai mic decît cel pe tumoare. Totuși, dacă vorbim de relația doză-efect pe anumite țesuturi, în general tot atît de sensibile la unele citostatice ca și pe neoplazie, și dacă luăm ca exemplu măduva osoasă, se poate constata că cele două efecte, pe tumoare și țesutul hematoformator medular (cu răspunsul ei din sîngele periferic), la multe din drogurile anticanceroase sînt paralele. Toxicitatea se înscrie deci ca și relația doză-efect antitumoral (20), pe o linie dreaptă ascendentă, în raport direct cu dozele ce merg progresiv (fig. 1). Astfel, toxicitatea se corelează cu dozele administrate atît în sens cantitativ (gravitate), cît și în sensul aspectelor multiple de manifestare. Deci, relație în suprafață și în profunzime.

Trebuie precizat că leucopenia în jurul a 2 000 de elemente pe mm^3 reprezintă de fapt efectul unei doze farmacologice active și tolerabile, dar nu și cu o singură activitate antitumorală. Totuși, în prezent leucopenia poate fi și este luată ca un indiciu al efectului antitumoral (pe lîngă alți parametri), la multe din citostatice. Sînt desigur și aspecte particulare.

Astfel, de la un anumit volum al masei tumorale şi al influenţei acesteia asupra gazdei, aceste valori ascendente însă nu mai sînt într-o perfectă relaţie. Aşa cum am arătat într-o lucrare anterioară (3), toxicitatea unei doze (DTM) la purtătorul de tumoare poate fi mai mare decît la nepurtător şi creşte rapid în raport cu volumul şi evoluţia neoplaziei. În plus am constatat experimental, de multe ori, că pînă la o anumită mărime a masei tumorale şi a influenţei acesteia asupra gazdei, intensitatea unor simptome (de ex. leucopenia) este paradoxal mai redusă decît la nepurtător, dar numai pentru primele zile de tratament. Ulterior numărul leucocitelor scade cu mult sub valorile nepurtătorului. Explicaţia poate fi dată ori prin scăderea cantităţii de drog care ar reveni gazdei, prin consumarea la început a unei părţi din el la nivelul tumorii şi/sau prezenţei la purtătorul de tumoare a unei leucocitoze pe care o găsim deseori şi care demonstrează o măduvă cu un pol mai bogat de celule mature, diferenţiate. Această diferenţiere mai rapidă, cauzată de o solicitare periferică (necroză, infecţii), va epuiza măduva osoasă, o va sărăci şi va determina o depresiune ulterioară mai accentuată decît la nepurtători. La fel se comportă şi purtătorul unei tumori rezistente la drogul aplicat şi care are de multe ori leucocitoză. Acesta va face o leucopenie mai pronunţată decît cel care are o tumoare sensibilă. Şi aici, pe lîngă explicaţia unui „pol" cu o diferenţiere rapidă, este posibilă şi participarea surplusului de drog neconsumat la nivelul tumorii rezistente, care va acţiona pe gazdă (21).

Ca şi în cazul acestor droguri, la citostatice, efectul farmacologic este în directă legătură cu concentraţia substanţei active în organism, în circulaţia sanguină, la nivelul tisular şi intracelular, dar şi cu perioada de timp în care această concentraţie activă îşi exercită activitatea. Dacă în ceea ce priveşte relaţia între doză şi efectul toxic, lucrurile sînt mai clare, în ceea ce priveşte relaţia între doză şi efectul antitumoral, care variază în funcţie de o serie de factori, printre care mecanismul de acţiune al fiecărui drog anticanceros, situaţia este mai complexă.

În acest sens valoarea şi importanţa vitală a substratului biochimic lezat pot deosebi citostaticele în ceea ce priveşte gradul de toxicitate pe gazdă ca şi efectul pe neoplazie. De asemenea şi o serie de alţi factori pot contribui la această varietate a efectului terapeutic ca de ex. vîrsta, sexul, specia etc. Bolnavul tînăr, deşi este mai sensibil la o doză de citostatic decît cel în vîrstă, are reconvertirea lezională mai rapidă; la fel tumoarea nediferenţiată este mai sensibilă la tratament, dar şi recidiva ei este la fel mai rapidă.

Există din această cauză o fluctuaţie a indexului terapeutic pentru fiecare citostatic, între limite destul de largi. Discutînd însă complexitatea acţiunii farmacodinamice a drogurilor în general, trebuie amintit că unii autori demonstrează posibilitatea unor diferite şi chiar răspunsuri contradictorii ale unor ioni sau compuşi chimici la diferite mărimi de doze folosite (22, 23).

Astfel de aspecte nu le putem întîlni la citostatice, privind dozele uzuale. Totuşi şi la acestea, dacă ne referim mai sus de nivelul unor DMT-uri, răspunsurile sînt de asemenea paradoxale, efectul nemaifiind corelat cu doza, din cauza influenţei date de toxicitatea asupra gazdei sau a accentuării pentru un moment dat a paraneoplaziei.

Vorbind de doze în chimioterapia cancerului şi de răspunsul lor farmacologic, trebuie să le raportăm la o serie de factori care ţin de drog, de organism, de intenţia curativă sau paleativă a tratamentului, de

eventualele asocieri cu alte citostatice, cu alte droguri necitostatice sau agenţi terapeutici. Se întrebuinţează astfel o varietate de scheme care conţin de la doze mici fracţionate, administrate zilnic (în una sau cîteva prize pe 24 de ore) sau la 2—3 zile (Mileran, Metotrexat-MTX, 6-MP, Sarcolizină, Endoxan etc.) la doze mari pentru cîteva zile (Nitrogen Mustard — HN_2, TEM, MTX etc.), ori la intervale de 4—7 zile (5-FU, thio-TEPA, Endoxan, Vincristin etc). sau doze mari unice, aproape de DMT (Sarcolizină, HN_2 etc.), doze de atac pentru cîteva zile, urmate de doze de întreţinere (antimetaboliţii, Degranol, Endoxan, etc.), dozele putînd fi administrate rapid, în cîteva secunde, lent în cîteva minute, sau timp de ore sau zile.

Relaţia doză-toxicitate pe gazdă, după cum am arătat, este reprezentată printr-o linie dreaptă ascendentă, care se produce în acest fel, pînă în jurul unei doze maxime tolerate (DMT). De la acest nivel concentraţia în substanţă nu mai este urmată cu acelaşi coeficient de toxicitate pe gazdă. Aceasta din urmă devine din ce în ce mai evidentă, mai mare, interesînd mai multe organe şi ţesuturi. Acelaşi lucru se întîmplă şi cu activitatea antitumorală, dar de la o doză cînd toxicitatea drogului pe gazdă se accentuează, activitatea antitumorală evaluată prin calcularea timpului de supravieţuire nu mai este în relaţie cu doza, devine mai mică (tabelul II). Dacă la o doză unică de 12 mg/kg (DMT),

Tabelul II

Efectul unor doze unice de IOB—82 asupra animalelor cu carcinosarcom Walker 256

Doza	Mortalitatea (%)	Leucocite periferice (elemente/mm³) X	Inhibiţia* tumorală (%)	Creşterea timpului de supravieţuire faţă de control (%)
12 mg/kg (DMT)	5	4 000	82	53
17,4 mg/kg (DL_{50})	45	2 800	97	56

* Inhibiţia tumorală a fost calculată a 7-a zi de la administrarea dozei

IOB-82, inhibiţia tumorii Walker 256 a fost de 82%, iar la 17,4 mg/kg (DL-50) a fost de 97%, toxicitatea generală pe gazdă (mortalitatea) a fost evident mult diferită între cele două doze (5% şi respectiv 45%). Pe parcursul supravieţuirii a acestor două loturi, la doza de 12 mg/kg, tumoarea deşi a recidivat într-un timp mai scurt şi a crescut ceva mai rapid pentru o primă perioadă, toxicitatea reconvertindu-se, de asemenea, în timp scurt a mărit rezistenţa gazdei faţă de proliferarea neoplazică, limitîndu-i evoluţia. La lotul cu 17,4 mg/kg animalele au rămas cu o toxicitate trenantă, greu reconvertibilă, fără a mai putea fi în situaţia de a mai primi vreun alt tratament. Timpul de supravieţuire a apropiat cele două loturi între ele. Deşi la lotul cu 17,4 mg/kg, tumoarea a fost inhibată la început mai puternic, totuşi a avut în ultima perioadă o rată mai mare de creştere, pe nişte animale cu o rezistenţă scăzută. Deci de la o doză maximă tolerată în sus, toxicitatea pe gazdă şi timpul de supravieţuire sînt invers proporţionale.

Teoretic, cu cît doza este mai mare, cu atît leziunea pe tumoare trebuie să fie mai mare. Acest lucru se şi întîmplă, dacă evaluarea este făcută cum s-a arătat, imediat postterapeutic (7—14 zile în experi-

mental), calculîndu-se inhibiţia tumorală. De la o anumită doză (în general mai mare decît DMT), toxicitatea accentuată pe gazdă va avea o influenţă negativă asupra potenţialului de redresare trofică, care devine insuficient. De asemenea rezistenţa gazdei scade prin slăbirea sau abolirea factorilor de imunitate, absolut necesari în evoluţia postterapeutică. Toate acestea fac ca timpul de supravieţuire să scadă, de la o anumită doză şi în raport cu ea. Este de altfel demonstrată la majoritatea drogurilor anticanceroase depresarea capacităţii imune în asemenea situaţii şi importanţa ei (24).

În acest sens trebuie avut în vedere a nu se întrebuinţa dozele care slăbesc mijloacele de apărare sau care nu îi permit să acţioneze (în general dozele mari şi/sau în administrările prelungite), acest aspect avînd ca substrat reducerea de ţesut limfatic şi a elementelor imunocompetente (25, 26).

Experimental este constatat şi de noi (27) că pentru inducerea unui răspuns cît mai mare al gazdei privind o rezistenţă cît mai prelungită faţă de neoplazia tratată, este necesară experienţa unui sistem imun cît mai integru.

De asemenea, datele clinice confirmă o corelaţie între efectul terapeutic (rata de supravieţuire), doza şi ritmul de administrare a citostaticelor (28).

În cercetările experimentale, avînd ca obiectiv stabilirea unor doze şi scheme cu cel mai bun efect antitumoral, fără sau cu minimă toxicitate pe gazdă, am ajuns la concluzia folosirii unor doze relativ mari, la intervale (29). Totuşi aceste doze mari pot fi necesare numai la începutul tratamentului, fiindcă, ele sînt aplicate asupra unei mase tumorale integre mult mai sensibile, în plină şi nestingherită proliferare, aşa cum se află în cele mai multe cazuri neoplazia netratată. În plus, gazda se va afla într-o situaţie favorizată în acest început de tratament (ea va avea mai puţine leziuni raportate cantitativ la masa celulară sensibilă sau mai multă masă celulară în neproliferare sau activitate metabolică, care sînt mai puţin receptive etc.). La a doua sau următoarele administrări, dozele pot fi mai mici decît prima, ele avînd ca obiectiv acum o masă neoplazică mai redusă, din cauza leziunilor pe care le-a căpătat anterior. Orice surplus de drog, nu va face decît să accentueze toxicitatea pe gazdă.

Nu aceeaşi atitudine se va adopta în faţa unei neoplazii la care s-a stabilit o creştere lentă, cu o fracţiune proliferativă redusă sau cu o diferenţiere metabolică pronunţată (mielomul multiplu, osteosarcomul, corioepiteliomul, leucemiile cronice sau chiar adenocarcinomul diferenţiat etc.), unde şi dozele mici fracţionate, administrate pe o perioadă mai lungă, urmate apoi de alte serii de tratamente, pot fi mai eficiente sau chiar mai indicate. În acele cazuri în care masa tumorală va fi la început de tratament mare, va obliga să folosim primele doze relativ mari, acestea însă vor fi administrate pe o perioadă mai scurtă pînă se va reduce puternic din fracţiunea celulară care proliferează (şi ea corespunzător mai mare). Cealaltă fracţiune celulară, care este diferenţiată metabolic, deşi este mai rezistentă, va avea o viabilitate relativă, căci numai o mică parte din ea se va diferenţia către celulele cu potenţial de reduplicare. Ulterior se va continua cu dozele mici, fracţionate pe perioade mai lungi şi în serii repetate. De multe ori, în cazul reducerii substanţiale a masei neoplazice la tumorile sensibile tratate cu doze mici, în asemenea situaţii de remisiune se pot încerca doze

mari cu intenția de curabilitate, dacă starea gazdei o permite. În cazul dozelor mici, repetate în cadrul aceleiași zile (mai multe prize, 2—4/24 ore), nu se pun în general probleme de ridicarea nivelului de drog în sînge, peste cel găsit după prima doză. La dozele mari însă, această ridicare de nivel este posibilă și poate complica controlul unei concentrații active, dar netoxice, propuse. Acest lucru poate fi, de asemenea, valabil și la dozele mici (în mai multe prize zilnice), dar numai pentru citostaticele cu efect cumulativ sau cu rată mare a timpului de înjumătățire.

Folosind doze mari într-o singură administrare, aproape de DMT unic, unii autorii găsesc un efect mai bun ca în alte tratamente (30, 31). Totuși, la om, asemenea doze nu pot fi încercate fără risc și deci fără o protecție, întrucît această doză este aproximativ calculată și greu poate fi individualizată. În plus, metodele de protecție, deși multe, dar puține care să îmbunătățească indexul terapeutic (cum ar fi administrarea de măduvă osoasă autologă la 24—48 de ore după doza unică) (30, 31), sînt greu de aplicat și uneori limitate chiar de complicațiile ce se pot ivi (32).

În multe cazuri tumoarea este protejată la fel sau uneori preferențial de acești protectori (33). În experiment această doză unică este mai ușor de precizat și cu rezultate bune, mai ales în intențiile de curabilitate. Aceste rezultate se obțin mai ales pe tumori de grefă sensibile (sarcoame). Pe tumori mai rezistente sau cu malignitate mai mare, doza unică nu are efect radical asupra neoplaziei, chiar la doze letale. Deși se pot obține de mai multe ori remisiuni complete clinic și uneori vindecări într-un procent mic, ulterior recidiva este rapidă, cu o evoluție greu de stăpînit, pe o gazdă care nu mai poate primi un nou tratament în perioada utilă, din cauza unor sindroame toxice ce trenează. În felul acesta timpul de supraviețuire este mult mai redus decît la dozele mai mici repetate. Aceste doze mari sînt aplicate mai ales unor tumori cu proliferare intensă, în care fracțiunea celulară, reduplicativă procentual, este mai mare și sensibilă și în dorința unei inhibiții rapide și evidente sau în cazuri fortuite (localizări vitale) etc. sau în intenție de „cură". Aceste doze mari, unice, nu se folosesc însă pe o masă neoplazică de volum mare, din cauza unor complicații grave (în urma unei necroze masive a neoplaziei se pot produce hemoragii incoercibile, blocări renale etc.). În aceste cazuri, dozele relativ mari la intervale, sau chiar mai mici zilnice, sînt mai indicate.

În cadrul relației doză-toxicitate asupra gazdei, trebuie să relevăm și importanța rasei, speciei, liniei etc., purtătorului de tumoare.

În general la doza de citostatice se stabilește raportîndu-se la elementul ponderal (Kg) sau la suprafața corporală (m^2), ca și în cazul celorlalte droguri, dar ea este strîns legată și de o serie de alți parametri biologici ai gazdei. Raportarea la parametru-„suprafață" este cea mai indicată, întrucît în chimioterapia cancerului, folosindu-se doze mari, acestea pot fi mai judicios aplicate, în relație cu vîrsta sau greutatea, sau poate fi făcută mai corectă echivalarea dozelor de la diferite specii de animale la om (34). De asemenea, mai relevăm relația toxicității cu temperatura, oxigenarea gazdei sau pH soluției care se injectează (35). Sexul poate influența și el efectul unei doze. Se cunoaște rezistența femelelor (șoarece) cu leucemie la actinomicină D+Rx, în comparație cu masculii (36), toleranța unor doze mai mari la femelele tratate cu Endoxan, Sarcolizină (37) sau mai rapida transformare a thio-TEPA la TEPA, care este mai puțin toxică (38) etc.

Cunoaşterea spectrului antitumoral al unui citostatic va putea întotdeauna să uşureze alegerea lui pentru o anumită localizare şi a dozei eficiente cu minimum de toxicitate pe purtătorul de tumoare (39). De asemenea, importanţa cunoaşterii toxicităţii pe gazdă a unor citostatice, cu afinitatea lor, pentru anumite ţesuturi, ne va îndrepta spre întrebuinţarea unui anumit drog în cazul cînd purtătorul de tumoare prezintă o stare patologică a unui ţesut sau organ oarecare (starea şi reactivitatea sistemului hematopoietic, leziuni cardiace, intestinale, hepatice, renale etc.) (40). Însăşi infiltrarea tumorală a unui ţesut sau organ îl poate face pe acesta să fie mai sensibil la efectul unor doze. Se cunoaşte creşterea toxicităţii pe sistemul hematoformator la bolnavii cu metastaze în acest ţesut (41). De asemenea, tratamentele anterioare sau asocierile cu alte citostatice, sau chiar medicaţia nespecifică, pot influenţa efectul unei doze pe gazdă (de ex. scăderea toxicităţii la Vinblastină, prin administrarea de acid glutamic) (42) etc.

Doza rămîne un parametru important, a cărei alegere determină influenţarea şi diferenţierea celor două aspecte esenţiale ale tratamentului anticanceros : activitatea antitumorală şi toxicitatea asupra gazdei.

BIBLIOGRAFIE

1. NOEL P. R. — *Lancet*, 1962, 824—826.
2. MALTEZEANU GR., DOBRE V. — *Oncol. Radiol.*, 1970, 9, *5*, 429—436.
3. MALTEZEANU GR., DOBRE V. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, *16*, 577—588.
4. FINK D. J., FOYE L. V. — *Cancer Chemother. Rep.*, 1970, *54*, 1, 31—34.
5. SLACK N. H., JONES R. — *Cancer Chemother. Rep.*, 1970, *54*, 1, 53—64.
6. YOUNT W. J., FINKEL H. E. — *J. Amer. med. Ass.*, 1966, 197, 535—538.
7. LEMON H. M. — *Cancer Chemother. Rep.*, 1960, 8, 97—101.
8. MALTEZEANU GR., DOBRE V. — *Oncol. Radiol.*, 1972, *20*, 1.
9. RALL D. P. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1965, 1 086—1 095.
10. GOLDIN A., VENDITTI J. M., HUMPHREYS S. R., DENNIS D., MANTEL N. — *Cancer Res.*, 1955, 15, 742—747.
11. HOLLAND J. F. — *Cancer Res.*, 1961, 21, 9, 1 086—1 099.
12. ANSFIELD F. J. — *J. Amer. med. Ass.*, 1964, 190, 686—688.
13. McIVER F. A., WAISMAN H. A., HEIDELBERGER CH. — *Cancer Res.*, 1958, *18*, 4, 478—484.
14. MONTOGOMERY J. A., SCHABEL F. M., SKIPPER H. E. — *Cancer Res.*, 1962, *22*, 4, 504—509.
15. SUGIURA K., SCHMID F. A., SCHMID M. M. — *Cancer Res.*, 1961, 21, 10, 1 412—1 420.
16. RUTMAN R. J., STEELE W. J., PRICE CH. C. — *Cancer Res.* 1961, 21, 9, 1 124—1 140.
17. TRAMS E. G., NADKARNI M. V., SMITH P. K. — *Cancer Res.*, 1961, *21*, 4, 560—566.
18. LARSEN V., BROCKNER J., STORM O. — Symposium international sur la mitose et l'inhibition de la mitose dans la chimiothérapie du cancer, Madrid, 1964.
19. DRUCKREY H., STEINHOFF D., NAKAYAMA M., PREUSSMANN R., ANGER K. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1963, 13, 651—663 ; 1963, 14. 715—721.
20. SLOBODA A. E., VOGEL A. W. — *Cancer Chemother. Rep.*, 1962, 24, 7—17.
21. LINDER A., SANTILLI D., HODGETT J., NERIINGER C. — *Cancer Res.*, 1960, *20*, 4, 479.
22. TEITEL A., CHICULESCO O. — *Therapie*, 1967 *XXII*, 237—246.
23. TEITEL A., CHICULESCO O. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1964, 152, 1—2, 1—8.
24. AMIEL J. L., SEKIGUCHI M., DAGNET G., GARATTINI S., PALMA V. — *Europ. J. Cancer*, 1967, 3, 47—65.
25. FERGUSON D. J. — *Surgery*, 1966, *60*, 3, 725—732.
26. ROSS S. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1967, *2*, 3, 361—373.
27. MALTEZEANU GR., DONOVAN G., DOBRE V. — *Oncol. Radiol.*, 1971, 1, 29.

28. MOGOŞ I., NEACŞU C., ANDREESCU M., VOICULEŢ N., IONESCU-MUSCEL, OLĂIANOS E., DEMETRIU FL., BLAGA T. — *Panminerva med.*, 1970, *12*, 9, 314.
29. DOBRE V., MALTEZEANU GR. — *Cancer Chemother. Rep.* (partea I) 1970. *54*, 5, 319.
30. COSTĂCHEL O., DRĂGĂNESCU I. C., DEMETRIU FL. — *Oncol. Radiol.*, 1962, *1*, 1, 59—70.
31. MANNHEIMER EVA, BOSKL O., KARRER K. — *Oncol. Radiol.*, 1966, *5*, 5, 409—416.
32. PEREVODCIKOVA N. I., ASTRAHAN V. I., BICIKOV M. B., GARIN A. M. — *Oncol. Radiol.*, 1966, *5*, 5, 465—471.
33. GARATTINI S., PALMA V., INNOCENTI I. R. D., GUAITANI A. — *Europ. J. Cancer.*, 1966, 2, 237—244.
34. GEHAN E. A., GEORGE S. L. — *Cancer Chemother. Rep.*, 1970, *54*, 4, 225.
35. SKINNER D. B., HERBST A. L., RAKER J. N. — *Ann. Surg.* 1964, 160, *1*, 26—32.
36. GIVELBER H., DI PAOLO J. A., SCHNEIDERMAN M. — *Cancer Res.*, 1968, 28, 12, 2 484—2 488.
37. RUTMAN R. J., LEWIS P. S., PRICE CH. C. — *Cancer Res.*, 1964, *24*, 4, 626—633.
38. MELLET L. B., WOODS L. A. — *Cancer Res.*, 1960, *20*, 4, 524—532.
39. * * * — Midwest Cooperative Chemotherapy Group — *Cancer Res.*, 1963, 23, 169.
40. FARMAR R. M. — *Proc. Amer. Cancer. Res. (Abstr.)*, 1969, *10*, 23 (89).
41. REED L. J., MUGGIA F. M., KLIPSTEIN P. A., GELLHORN A. — *Cancer. Chemother. Rep.*, 1967, *51*, 7, 475—481.
42. CUTTS J. H. — *Cancer Res.*, 1961, 21, 2, 168—172.

Indicele de clasificare : 615.771.7—015.3

RÉSUMÉ

Gr. Maltezeanu, V. Dobre, I. Mogoş — PROBLÈMES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCEREUSE. NOTE IV. LA TOXICITÉ EXERCÉE SUR LE PORTEUR DE TUMEUR ET QUELQUES ASPECTS EN RAPPORT AVEC LA DOSE DE CYTOSTATIQUE ADMINISTRÉE

Dans la chimiothérapie anticancéreuse l'effet antitumoral des cytostatiques est associé bien souvent à une toxicité sévère exercée sur l'hôte, ce qui représente un obstacle principal et demeure une cause importante dans l'échec d'un traitement efficient.

La dose est l'un des facteurs qui participent à la réalisation de cette toxicité et elle est en rapport direct avec l'effet produit sur les principaux tissus et organes du porteur de tumeur.

On discute dans le travail les aspects les plus importants concernant le choix de ces doses, afin d'adopter une attitude thérapeutique plus juste, pour l'obtention d'un haut effet anticancéreux en même temps qu'un effet minime sur l'hôte.

ZUSAMMENFASSUNG

Gr. Maltezeanu, V. Dobre, I. Mogoş — PROBLEME DER ANTIKANZERÖSEN CHEMOTHERAPIE. IV. MITTEILUNG. DIE GIFTIGKEIT FÜR DEN TUMORTRÄGER UND EINIGE ASPEKTE DER BEZIEHUNG ZUR VERABREICHTEN ZYTOSTATIKADOSIS

Bei der Krebsbehandlung ist die antitumorale Wirkung der Zytostatika öfters mit einer schweren Giftigkeit für den Wirten verbunden, ein wichtiges Hindernis und eine bedeutende Ursache die eine wirksame Behandlung verhindert.

Die Dosis ist einer der Faktoren die zur Verwirklichung dieser Giftigkeit beitragen und steht im direkten Verhältnis mit der Wirkung auf die hauptsächlichsten Gewebe und Organe des Tumorträgers.

In der Arbeit bespricht man die wichtigsten Aspekte zur Wahl der Dosis, um die therapeutische Haltung möglichst genau anzupassen, wobei eine möglichst grosse antikanzeröse Wirkung mit möglichst geringem Effekt für dem Träger erzielt werden soll.

SUMMARY

Gr. Maltezeanu, V. Dobre, I. Mogoş — PROBLEMS OF ANTI-TUMORAL THERAPY. NOTE IV. TOXICITY ON THE TUMOUR BEAKER AND SOME ASPECTS OF THE RELATIONSHIP WITH THE AMOUNTS OF CYTOSTATIC AGENT ADMINISTERED

The anti-tumoral effect of cytostatics administered in the frame of anti-tumoral therapy is often associated with severe toxic effects on the most host which represent a major difficulty and an important factor in the impossibility to achieve an efficient treatment. The amount of cytostatic drug administered is one of the factors that are part of the toxic effect and is in direct relationship with the effect on the major tissues and organs of the tumour bearer. In the study are discussed the most important aspects involved in the choice of the dose in view of selecting a more correct therapeutic attitude and for obtaining a higher degree of efficiency against the tumour and a minimal effect on the host.

РЕЗЮМЕ

Г. Малтезяну, В. Добре, И. Могош — ВОПРОСЫ ПРОТИВОРАКОВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ. СООБЩЕНИЕ IV. ТОКСИЧНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ НОСИТЕЛЯ ОПУХОЛИ И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СВЯЗИ С НАЗНАЧАЕМОЙ ДОЗОЙ ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

При применении противораковой химиотерапии противоопухолевое действие цитостатических препаратов зачастую сочетается с тяжелой токсичностью в отношении организма-хозяйна и это является главным препятствием и остается важной причиной неосуществления действенного лечения.

Доза препарата является одним из факторов, которые участвуют в осуществлении токсичности она находится в прямой связи с действием оказываемым на главные ткани и органы носителя опухоли.

Авторы обсуждают наиболее важные аспекты при выборе надлежащих доз в целях адаптации наиболее правильного терапевтического подхода для получения высокого противоракового действия и минимального токсического действия на организм-носителя опухоли.

REFERATE

STUDIUL ACŢIUNII FORMAMIDEI ŞI A DERIVAŢILOR EI N-METILAŢI ŞI N-ETILAŢI ASUPRA ACTIVITĂŢII UNOR CONVULSIVANTE ŞI HIPNOTICE, **Pham-Huu-Chanh, M.C. Azum-Gelade, Nguyen-Van-Bac, Nguyen-Dat-Xuong,** Thérapie, 1972, 27, 5, 873—880

Cercetări anterioare asupra derivaţilor din seria formamidei au reliefat relaţia între toxicitatea diferiţilor compuşi şi structura lor chimică. În ceea ce priveşte acţiunea asupra sistemului nervos central la fel s-au găsit substanţe deprimante ca şi substanţe stimulante, unele chiar convulsivante.

Se experimentează asupra formamidei şi a patru derivaţi, N-substituiţi, substanţe administrate la şoarece în asociere cu stricnină sau pentetrazol, în vederea stabilirii acţiunii anticonvulsivante şi în asociere cu hexobarbital, cloralhidrat şi uretan, pentru

determinarea unei eventuale acţiuni stimulatoare a S.N.C.

Rezultatele obţinute arată că nici una din substanţele studiate nu protejează animalele faţă de convulsiile stricninice sau pentetrazolice.

Asocierea cu substanţe hipnotice are ca rezultate prelungirea efectului lor, fără ca derivaţii de formamidă să aibă acţiune hipnotică, la dozele utilizate.

În concluzie, derivaţii N-metilaţi şi N-etilaţi ai formamidei au efecte reduse asupra sistemului nervos central, dar la folosirea lor ca solvenţi pentru diferite alte substanţe cu acţiune farmacodinamică la acest nivel pot da potenţare a efectelor de tip deprimant în special.

Elena Cristea

EFECTUL UNUI NOU ANOREXIGEN, CLORHIDRATUL DE CLOBENZOREX ASUPRA LIPIDELOR MOBILIZABILE LA OM, **A. Charbonnier, P. Nepveux, M. Neuman,** Thérapie, 1972, *27*, 5, 831—848

Factorii metabolici care reglează periodicitatea meselor nu sînt încă bine cunoscuţi. Ceea ce se ştie de mult este că mecanismul declanşant al foamei este legat de procentul de calorii ingerate şi de durata perioadei postprandiale.

Pentru studiul substanţelor anorexigene prezintă importanţă urmărirea variaţiilor unor parametri metabolici cum sînt acizii graşi liberi din plasmă, glicerolul, trigliceridele din ser şi glicemia.

Autorii efectuează studiul unei noi substanţe cu acţiune anorexigenă, clorhidratul de clobenzorex (Dinintel)[R], derivat de fenil-propil-amină, cu efecte reduse de stimulare a sistemului nervos central şi activitatea simpatomimetică minimă.

Substanţa se administrează oral, într-o singură priză de 90 mg, după care la 4 ore se recoltează sînge pentru testări biologice.

Clobenzorexul stimulează lipoliza periferică, acizii graşi liberi şi glicerolul din plasmă fiind crescuţi cu valori semnificative din punct de vedere statistic faţă de martori, fără alimente, timp de 4 ore. Glicemia este, de asemenea, crescută. Trigliceridele plasmatice prezintă o scădere în a 2-a şi a 3-a oră, dar acestea sînt nesemnificative din punct de vedere statistic.

Acest studiu contribuie la precizarea rolului celor două componente din metabolismul lipidic (acizi graşi liberi şi glicerol) şi a glicemiei la reglarea prizelor alimentare.

Elena Cristea

ACŢIUNEA ACIDULUI PICRIC ASUPRA EFECTELOR PRODUSE DE UNELE SUBSTANŢE ACTIVE PE S.N.C. ÎN SPECIAL OPIACEE, F. Huidobro, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1971, *192*, 2, 362—364

Într-o lucrare anterioară autorul a stabilit că acidul picric creşte efectul analgezic al morfinei la şoarece. Dar mecanismul de acţiune al acidului picric este diferit de cel al cicloheximidei studiate în aceleaşi condiţii.

Se continuă cercetarea respectivă prin urmărirea efectului acidului picric asupra acţiunii analgezice a meperidinei, metadonei şi pentazocinei ca şi asupra efectelor altor substanţe cu acţiune pe sistemul nervos central cum sînt pentobarbitalul, pentetrazolul şi amfetamina.

Studiul efectului analgezic se face folosind metoda plăcii încălzite şi exprimarea rezultatelor se face prin : „indicele analgezic".

Acidul picric potenţează acţiunea analgezică a metadonei şi meperidinei şi are un efect mai redus în asocierea cu pentazocina. Acidul picric nu produce somn, dar creşte durata somnului dat de pentobarbital cu 97,2%, însă nu influenţează efectul convulsivant al pentetrazolului şi nici hipermotilitatea produsă de amfetamină.

Elena Cristea

Metoda difracției de raze X în cercetarea unor sisteme de substanțe de interes farmaceutic sau biologic

Nota III. Dependența constantelor de viteză de degradare a rețelelor cristaline ale acidului acetilsalicilic și aminofenazonei asociate în faza solidă și conservate în atmosfera saturată cu vapori de apă, de fracțiile în greutate ale componentelor mixturilor inițial binare

Șt. Moisescu

Laboratorul de chimie fizică și coloidală, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Pentru sisteme formate din acid acetilsalicilic și aminofenazonă, asociate în diferite proporții, în fază solidă și conservate în atmosferă saturată cu vapori de apă, se prezintă date experimentale care atestă dependența constantelor de viteză (aparente) de degradare a rețelelor cristaline, de fracțiile în greutate ale celor două componente.*

În mecanismul prin care acidul acetilsalicilic devine incompatibil cu aminofenazona — din punctul de vedere al tehnicii farmaceutice —, prima substanță se dovedește a avea, alături de apă (vapori), un rol preponderent.

Aminophenazonum *Vapori de apă*
Acidum acetylsalicylicum *Cinetica*
Difracția razelor

Anterior (1, 2) am arătat posibilitatea cercetării printr-o tehnică de difracție de raze X a cineticii degradării rețelelor cristaline ale acidului acetilsalicilic și aminofenazonei în asociere în fază solidă.

Totodată, am exemplificat această posibilitate prin rezultatele analizei cinetice obținute pentru sistemul acid acetilsalicilic-aminofenazonă în raportul 0,4012/0,5988 conservat în atmosferă saturată cu vapori de apă la temperatura de 23 $\pm$ 1°.

Alegerea acestui raport de amestecare a fost determinată de considerente de ordin practic și anume, obținerea unor maxime de difracție ale celor 2 substanțe, suficient de înalte pentru a face posibilă folosirea ecuației cinetice propuse de noi, pentru ambele.

Am considerat însă necesar a suplimenta datele inițiale prin cercetarea factorilor ce pot influența cinetica degradării rețelelor cristaline ale acidului acetilsalicilic și aminofenazonei în amestec de fază solidă, în atmosferă saturată cu vapori de apă. De aceea, în prezentul articol prezentăm datele privind influența fracțiilor în greutate asupra constantelor aparente de viteză de degradare a rețelelor cristaline ale substanțelor asociate în fază solidă.

MODUL DE LUCRU

În scopul menționat am preparat o suită de amestecuri ale celor două substanțe variabile, care a fost plasată într-un exicator, împreună cu un vas cu apă distilată, cu rolul de a satura incinta cu vapori de apă la 23 ± 1°.

Amestecurile celor două substanțe, în proporțiile specificate în tabelul I, au fost preparate cu produse comerciale îndeplinind condițiile F.R. VIII, fără vreo altă prelucrare prealabilă. Pentru comparații, în șirul de probe reprezentînd amestecurile, au fost incluse două probe reprezentînd substanțele în stare pură.

Tabelul I

Compozițiile inițiale ale mixturilor binare acid acetilsalicilic - aminofenazonă, supuse analizei cinetice

Componenți \ Mixtura	A	B	C	D	E
Acid acetilsalicilic (g)	1,0000	0,5998	0,4012	0,2024	0,0000
Aminofenazonă (g)	0,0000	0,4002	0,5988	0,7976	1,0000

Menționăm că toate probele reprezentînd amestecurile au fost pregătite în condițiile standard specificate anterior și, de asemenea, faptul că maximele de difracție au fost înregistrate cu aceeași aparatură și în aceleași condiții instrumentale.

REZULTATE EXPERIMENTALE

Logaritmii intensităților maximelor de difracție corespunzătoare acidului acetilsalicilic ($2\ \theta$ — 7,70 °) și aminofenazonei ($2\ \theta$ = 8,70°) înregistrate la diferite timpuri, au fost înscrise în tabelul II.

Indicii inferior afectați corespund respectiv : A, acidului acetilsalicilic și p, aminofenazonei.

Reprezentarea grafică a valorilor $\log I_A$ și respectiv $\log I_p$ ca funcții de timp, a condus pentru intervalul de timp de 118 ore la drepte din ale căror pante am determinat constantele aparente de viteză de distrugere a rețelelor cristaline ale celor două substanțe. Valorile acestor constante au fost, de asemenea, înscrise în tabelul II.

După cum se poate constata, la alte fracții de greutate ale mixturilor decît cele corespunzătoare mixturii C, nu a fost posibil să se determine decît constantele aparente de distrugere ale rețelelor cristaline ale unui singur component și anume a aceluia ale cărui maxime de difracție în proba respectivă au avut o înălțime inițială suficientă pentru a putea fi urmărită în timp.

DISCUȚII

Examinarea tabelului II, ca și a fig. 1 și 2 corespunzătoare evidențiază faptul că pentru diversele mixturi luate în studiu, constantele aparente de viteză de distrugere a rețelelor cristaline ale unui compo-

Tabelul II

Date cinetice privind procesul de distrugere a rețelelor cristaline în sisteme acid acetilsalicilic - aminofenazonă - apă (vapori) la 23 ± 1°

Timp (ore)	A		B		C		D		E	
	$\log I_A$	$\log I_p$	$\log I_A$	$\log I_p$	$\log I_A$	$\log I_p$	$\log I_A$	$\log I_p$	$\log I_A$	$\log I_p$
0	2,29030	—	1,98227	—	1,74819	2,15229	—	2,25042	—	2,26007
42	2,23805	—	1,91381	—	1,54407	1,82607	—	2,11394	—	2,26245
91	2,16435	—	1,79934	—	1,11394	1,53148	—	2,06446	—	—
118	—	—	1,73239	—	1,00000	1,44716	—	2,04922	—	2,26245
tg θ $k(ore)^{-1}$	$1,044 \cdot 10^{-3}$ $2,43 \cdot 10^{-3}$	—	$2,23 \cdot 10^{-3}$ $5,18 \cdot 10^{-3}$	—	$6,67 \cdot 10^{-3}$ $1,55 \cdot 10^{-2}$	$6,44 \cdot 10^{-3}$ $1,50 \cdot 10^{-2}$	—	$1,86 \cdot 10^{-3}$ $4,34 \cdot 10^{-3}$	—	0 0

I_A, I_p = Înălțimile maximelor de difracție ale acidului acetilsalicilic și aminofenazonei din mixturi, la diferite timpuri

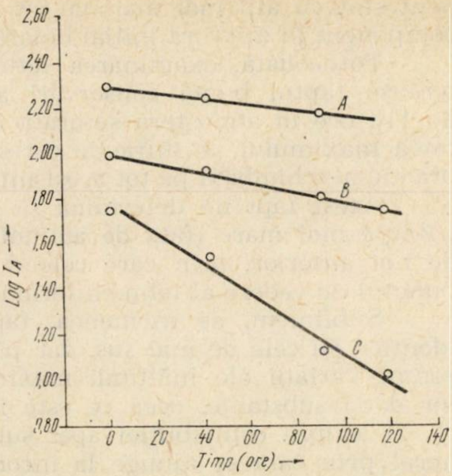


Fig. 1. — Cineticile de degradare ale rețelelor cristaline ale acidului acetilsalicilic în amestecuri în diferite proporții cu aminofenazonă în stare solidă și conservate în atmosferă saturată cu vapori de apă la 23 ± 1°. Proporțiile acid acetilsalicilic/aminofenazonă (grame) : A = 1,0000/0,0000 (aspirină pură) ; B = 0,5998/0,4002 ; C = 0,4012/0,5988.

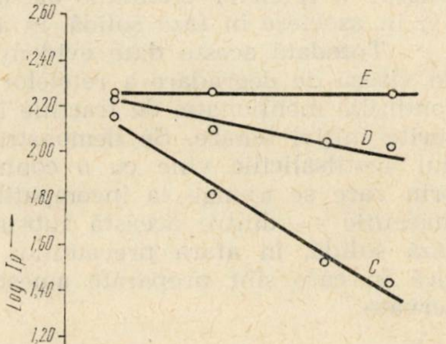


Fig. 2. — Cineticile de degradare ale rețelelor cristaline ale aminofenazonei în stare solidă și conservate în atmosferă saturată în vapori de apă la 23 ± 1°.
Proporțiile acid acetilsalicilic/aminofenazonă (grame) : C = 0,4012/0,5988 ; D = 0,2024/0,7976 ; E = 0,0000/1,0000 (aminofenazonă pură).

nent sînt cu atît mai mari cu cît fracţia în greutate a celui de-al doilea component în mixtura iniţial binară este mai mare.

Totdeodată, examinarea setului de date cinetice de mai sus invetereazâ faptul bunei conservări a aminofenazonei în stare pură, timp de 118 ore în atmosferă saturată cu vapori de apă la 23 $\pm$ 1° : intensitatea maximului de difracţie corespunzător de la $2\ \theta = 8{,}70°$, a rămas practic neschimbată pe tot acest interval de timp.

Acest fapt ne determină să atribuim acidului acetilsalicilic o contribuţie mai mare (faţă de aminofenazonă) la mecanismul global propus de noi anterior, prin care cele două substanţe devin incompatibile din punctul de vedere al tehnicii farmaceutice.

Subliniem, de asemenea, faptul că pe timpul de 118 ore, probe identice cu cele de mai sus, dar păstrate la exicator pe P_2O_5, nu au prezentat variaţii ale înălţimii maximelor de difracţie corespunzătoare celor două substanţe, ceea ce este în acord cu ipoteza formulată anterior (1, 2) asupra contribuţiei apei sub formă de vapori la mecanismul general prin care se ajunge la incompatibilitatea menţionată.

Aprofundarea acestui aspect, constînd în cercetarea influenţei gradului de saturare cu vapori de apă al atmosferei în care sînt conservate probele ca şi a influenţei gradului de mărunţire al substanţelor pentru o anumită valoare a fracţiilor in greutate ale componentelor asupra vitezelor aparente de degradare a reţelelor cristaline ale celor două substanţe în amestec, constituie obiectul preocupărilor noastre actuale.

CONCLUZII

Setul de date prezentate în acest articol verifică ecuaţia propusă anterior pentru determinarea constantelor aparente de viteză de distrugere a reţelelor cristaline ale acidului acetil-salicilic şi aminofenazonei în asociere în fază solidă, în atmosferă saturată cu vapori de apă.

Totodată aceste date evidenţiază dependenţa constantelor aparente de viteză de degradare a reţelelor cristaline ale celor două substanţe în condiţiile menţionate, de fracţiile în greutate ale componenţilor din mixturile iniţial binare. Se demonstrează că în afară de apă (vapori), acidul acetilsalicilic vine cu o contribuţie preponderentă la mecanismul prin care se ajunge la incompatibilitatea — din punct de vedere farmaceutic — dintre această substanţă şi aminofenazonă, la asociere în fază solidă, în afara precauţiilor speciale privind umiditatea atmosferică în care sînt preparate amestecurile sau în care acestea sînt conservate.

BIBLIOGRAFIE

1. MOISESCU ST. — Metoda difracţiei de raze X în cercetarea unor sisteme de substanţe de interes farmaceutic sau biologic. I. Cinetica degradării reţelelor cristaline ale acidului acetilsalicilic şi aminofenazonei asociate în fază solidă, *Farmacia (Buc.)*, sub tipar.
2. MOISESCU ST. — Metoda difracţiei de raze X în cercetarea unor sisteme de substanţe de interes farmaceutic sau biologic. II. Comentarii asupra cineticii degradării reţelelor cristaline ale acidului acetilsalicilic şi aminofenazonei asociate în fază solidă, *Farmacia (Buc.)*, sub tipar.

Articol intrat în redacţie la 29.IX.1972

Indicele de clasificare : 615.752.34 : 541.1

RÉSUMÉ

St. Moisesco — LA MÉTHODE DE DIFFRACTION DE RAYONS X POUR L'ÉTUDE DE QUELQUES SYSTÈMES DE SUBSTANCES QUI PRÉSENTENT UN INTÉRÊT PHARMACEUTIQUE OU BIOLOGIQUE. NOTE III. LA DÉPENDANCE DES CONSTANTES DE LA VITESSE DE DÉGRADATION DES RÉSEAUX CRISTALLINS DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE ET DE L'AMINOPHÉNAZONE ASSOCIÉS DANS LA PHASE SOLIDE ET CONSERVÉS DANS L'ATMOSPHÈRE SATURÉE DE VAPEURS D'EAU, DES FRACTIONS EN POIDS DES COMPOSANTES DES MIXTURES INITIALEMENT BINAIRES

Pour des systèmes formés d'acide acétyl-salicylique et d'aminophénazone, associés en diverses proportions dans la phase solide et conservés dans une atmospère saturée de vapeurs d'eau, on présente des données expérimentales qui attestent la dépendance des constantes de la vitesse (apparentes) de dégradation des réseaux cristallins, des fractions en poids des deux composantes.

Dans le mécanisme par lequel l'acide acétylsalicylique devient incompatible avec l'aminophénazone — du point de vue de la technique pharmaceutique —, la première substance s'avère jouer, à côté de l'eau (vapeurs), un rôle prépondérant.

ZUSAMMENFASSUNG

St. Moisescu — DIE METHODE DER X-STRAHLENDIFRAKTION IN DER ERFORSCHUNG EINIGER SUBSTANZEN UND SYSTEME VON PHARMAZEUTISCHEN ODER BIOLOGISCHEN INTERESSE. IV. MITTEILUNG. DIE ABHÄNGIGKEIT DER KONSTANTEN DER DEGRADIERUNGSGESCHWINDIGKEIT VON KRISTALLNETZEN DES ACIDUM ACETYLOSALICILYCUM UND AMINOPHENAZONS, DIE IN DER SOLIDEN PHASE ASOZIIERT UND IN EINER AN WASSERDÄMPFEN GESÄTTIGTEN ATMOSPHÄRE KONSERVIERT SIND, VON DEN GEWICHTSFRAKTIONEN DER ZUERST BINÄREN KOMPONENTEN DIESER MIXTUREN

Für Systeme aus Ac. Acetylosalicylicum und Aminophenazon, die in verschidenen Verhältnissen in der soliden Phase asoziiert und in einer an Wasserdämpfen gesättigten Atmosphäre konserviert wurden, zeigt man experimentelle Angaben die die Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten (scheinbar) bei der Degradierung von Kristallnetzen von den Gewichtsfraktionen dieser beiden Anteile bestätigen.

Im Mechanismus durch welchen die Azetylsalizylsäure mit Aminophenazon unverträglich wird — vom Standpunkt der pharmazeutischen Technik — scheint die erste Substanz neben dem Wasser (Dämpfen) eine überwiegende Rolle zu haben.

SUMMARY

St. Moisescu — THE METHOD OF X-RAY DIFFRACTION IN THE INVESTIGATION OF SYSTEMS OF SUBSTANCES OF PHARMACEUTICAL INTEREST OF BIOLOGICAL USE. NOTE III. DEPENDENCY OF THE CONSTANTS ON THE DEGRADATION RATE OF CRYSTALLINE NETWORKS OF ACETYL-SALYCILIC ACID AND OF AMINOPHENAZONE ASSOCIATED IN THE SOLID PHASE AND STORED IN AN ATMOSPHERE SATURATED WITH WATER VAPOUR AND ON THE FRACTIONS OF THE COMPONENTS OF INITIALLY BINARY MIXTURES

In the case of systems formed by acetyl-salycilic acid and aminophenazone, associated in various proportions in the solid phase and stored in a water vapour saturated environment, the author presents experimental data demonstrating the dependency of the aparent rate of degradation of the crystalline networks on the fractions of the two components. In the mechanism by which the acetyl-salycilic acid becomes incompatible with aminophenazone — from the viewpoint of the pharmaceutical technique — the first is considered, together with water vapours, to have the main role.

РЕЗЮМЕ

Шт. Моисеску — МЕТОД ДИФРАКЦИИ Х-ЛУЧЕЙ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ НЕКОТОРЫХ СИСТЕМ ВЕЩЕСТВ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИЛИ БИОЛОГИЧЕСКИЙ ИНТЕРЕС. СООБЩЕНИЕ IV. ЗАВИСИМОСТЬ КОНСТАНТ СКОРОСТИ РАСЩЕПЛЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ СЕТЕЙ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И АМИНОВЕНОЗОНА СОЧЕТАННЫХ В ПЛОТНОЙ ФАЗЕ И КОНСЕРВИРОВАННЫРХ В АТМОСФЕРЕ НАСЫЩЕННОЙ ВОДЯНЫМИ ПАРАМИ — ОТ АКЦИИ ВЕСА КОМПОНЕНТОВ В НАЧАЛЕ ДВОЙНЫХ СМЕСЕЙ

В отношении систем образованных из ацетилсалициловой кислоты и аминофеназона, находящихся в сочетании в форме различных пропорций в плотной фазе и консервированных в атмосфере насыщенной водяными парами, автор приводит свои экспериментальные данные, подтверждающие зависимость констант скорости (видимых) расщепления кристаллических сетей от фракций с весом обоих компонентов.

В механизме, в результате которого ацетилсалициловая кислота становится несовместимой с аминофеназоном — с точки зрения фармацевтической практики — веществом, наряду с водой (водяные пары), играющим преобладающую роль, является ацетилсалициловая кислота.

REFERAT

EFECTELE DIHIDROERGOTAMINEI ASUPRA MOTILITĂŢII GASTRICE PRIN CONTROL ELECTROGASTRO-ENTEROGRAFIC. PRIMELE REZULTATE, **A. Martin, J. Moline, J. C. Quentin, E. Levet, J. L. Thillier,** Therapie, 1972, 27, 5, 783—792

Autorii au pus la punct o metodă pentru înregistrarea curenţilor slabi de la unele niveluri ale tractului digestiv, metodă de o inocuitate absolută.

Experimentările pe un număr de 1 500 de cazuri au permis să se stabilească criteriile de normalitate şi în felul acesta să se pună la dispoziţia clinicienilor un mijloc de investigare pentru stabilirea mai uşoară a diagnosticului.

Metoda electrogastro-enterografică face posibilă explorarea funcţiei motorii a tubului digestiv şi în lucrarea de faţă este aplicată pentru studiul efectului dihidroergotaminei asupra motilităţii tractului digestiv.

Experimentînd pe bolnavi sub tratament cu neuroleptice, dihidroergotamina în doză de 0,15—0,25 mg/kilocorp, administrată în vederea înlăturării parezei intestinale şi a constipaţiei, are efecte slabe asupra reflexului gastrocolic. Se mai constată că dihidroergotamina are chiar un efect inhibitor asupra activităţii motorii a colonului. În schimb efectele cardiovasculare şi respiratorii sînt marcate şi apar imediat după începerea tratamentului cu dihidroergotamină.

Aceste date relevă atenţia care trebuie acordată prescrierii dihidroergotaminei la persoane care fac tratament cu neuroleptice, în scopul înlăturării acţiunii acestora din urmă, de diminuare a activităţii motorii a tractului digestiv.

Elena Cristea

DIN ACTIVITATEA U.S.S.M.

FILIALA ARAD

Arad, 21 octombrie 1972

Consfătuirea județeană de farmacie cu tema „Probleme actuale privind prepararea unguentelor în farmacie".

Participă : Petru Moț, secretar al Comitetului municipal de partid ; dr. Vasilovici, directorul Direcției sanitare a județului Arad ; farm. princip. I. Voiculescu, directorul Oficiului farmaceutic Timișoara ; dr. Al. Leau, președintele Filialei Arad a U.S.S.M., directori de spitale, medici șefi de secție, farmaciști din municipiul și județul Arad, din județele Timiș și Hunedoara, numărul participanților ridicîndu-se la 120.

COMUNICĂRII :

1. „Dinamica prescrierii unguentelor în receptura actuală" — farm. *Fritz Francisc*, Ineu.

2. „Discuții asupra preparării unguentelor cu tetraciclină în asociere cu hidrocortizon" — farm. princip. *M. Coconoiu*, farm. *Lia Voiculescu*, Arad.

3. „Stabilitatea cloramfenicolului, neomicinei și streptomicinei în unguente" — farm. *M. Ghițulescu*, Timișoara.

4. „Antibiotice încorporate în diferite baze de unguente" — farm. *L. Csada*", Lugoj.

5. „Unguente cu vitamine liposolubile" — farm. *Nicoleta Mureșan*, Arad.

6. „Unguente cu vitamina A în tratamentul cheratodermiilor" — farm. *Ana Avacovici*, farm. *E. Șerbănică*, Arad.

7. „Farmacocinetica unguentelor" — farm. dr. *M. Roxin*, I.M.F. Timișoara.

8. „Mărimea particulelor în unele unguente suspensie" — farm. princip. ing. *Valeriu Popovici*, farm. *Livia Czermak*, farm. *Cătălina Dan*, Laboratorul de controlul medicamentelor, Timișoara.

9. „Influența mărimii particulelor și formei cristalelor asupra absorbției unguentelor" — farm. princip. *I. Szabo*, Zerind.

10. „Experimentarea clinică a unor unguente preparate în farmacie în cazul arsurilor grave" — farm. princip. *Coloman Köver*, farm. princip. *Delia Budișan*, Arad.

11. „Norme tehnice la prepararea unguentelor oftalmice" — farm. princip. *Alexandra Olaru*, Arad.

12. „Cercetări comparative asupra eficacității P.E.G. și a bazelor grase în eriteme fesiere" — farm. *Florica Ciobanu*, farm. *Elisabeta Chișa*, Arad.

13. „Considerații asupra preparării unor unguente cu enzime asociate cu alte substanțe medicamentoase" — farm. princip. *M. Coconoiu*, farm. *Fl. Stoica*, Arad.

14. „Unguente cu hormoni corticosteroizi" — farm. *Florica Codreanu*, Chișineu-Criș.

15. „Stearatul de potasiu folosit ca bază de unguent anticoagulant superficial" — farm. princip. *O. Paina*, Arad.

În cuvîntul de deschidere, dr. *Al. Leau*, președintele Filialei Arad a U.S.S.M., salută prima consfătuire a farmaciștilor organizată la Arad după reînființarea județului Arad.

Tov. *Petru Moț*, secretar al Comitetului municipal de partid din Arad, transmite participanților la consfătuire salutările Comitetului municipal de partid și ale organelor locale de partid și de stat.

Dr. *R. Vasilovici*, directorul Direcției sanitare a județului Arad, își exprimă speranța că această manifestare științifică va lega și mai mult viața profesională a farmacistului de aceea a medicului.

Farm. princ. *I. Voiculescu*, directorul Oficiului farmaceutic Timișoara, afirmă că această consfătuire are loc într-un moment important din viața rețelei farmaceutice, cînd există preocupări și se fac tot mai multe eforturi pentru instruirea tuturor cadrelor. De la 1.XI.1972 se va introduce un nou sistem prin care rețeaua farmaceutică se va preocupa de asigurarea asistenței cu medicamente corespunzătoare etapei actuale a țării noastre. O preocupare permanentă a cadrelor de farmacie este îmbunătățirea calității preparatelor din unitățile farmaceutice și din industrie. La nivel de minister va lua ființă o comisie de farmacovigilență — ea va urmări reacțiile, fenomenele adverse ale medicamentului.

Farm. *I. Voiculescu* găsește tema consfătuirii foarte bine aleasă, unguentul reprezentînd o formă farmaceutică din cele mai vechi timpuri.

La capitolul discuții se remarcă intervenția dr. *M. Sovăilescu*, care ridică o serie de aspecte în problema unguentului și anume :

— Consfătuirea prezintă un mare interes pentru dermatologi.

— Unguentul se folosește încă în marea majoritate a dermatozelor.

— Este de părere că ar fi util să se tipizeze o serie de medicamente, de pildă : unguentul cu cloramfenicol, pentru cele două calități ale sale : a) este incolor, deci foarte comod la utilizare și b) este mai activ în infecții.

— Propune să se găsească o modalitate de a se prepara pe scară industrială suspensii cu stamicină, ele fiind tot mai frecvent prescrise în rețetele magistrale.

— Pentru formulele magistrale — unguente — în care sînt prescrise o serie întreagă de ingrediente, propune să se stabilească o „formulă normală" cu un nume oarecare stabilit de medic în colaborare cu farmacia respectivă, aceasta pentru a se ușura munca atît a medicului, cît și a farmacistului.

După discuții a fost prezentat proiectul de concluzii.

CONCLUZIILE CONSFĂTUIRII DE FARMACIE

Stadiul actual al științei farmaceutice impune necesitatea unei aprofundări accentuate a specializării, colaborarea a mai multor discipline. Temele comune de interes farmaceutic studiate de colective de specialiști dau rezultate optime în cercetare.

Iată caracterizarea științei contemporane făcută de tov. secretar general al P.C.R., N. Ceaușescu : „Știința devine tot mai mult rezultatul eforturilor colective ale cercetătorilor, care se bazează, la rîndul lor, pe studierea și generalizarea experienței în practică".

Din lucrările consfătuirii, precum și din discuțiile purtate au reieșit următoarele concluzii :

1. Din studiul statistic privind frecvența de prescriere a unor unguente magistrale la Farmacia din Ineu rezultă că : unele formule magistrale ca unguent cu cloramfenicol, unguent cu neomicină, să fie propuse pentru tipizare de către industria de medicamente și să fie incluse în viitoarea ediție a Farmacopeei Române.

2. Din cercetările făcute de colectivul de farmacie în colaborare cu medicii de la Policlinica din Arad, s-a stabilit necesitatea aplicării unei asepsii riguroase la prepararea unguentelor oftalmice.

De asemenea, se impune alegerea rațională a bazei de unguent, pentru a se putea obține efecte optime de cedare a substanței active.

3. Se consideră că vaselina hidrofilizată, cu lanolină și tarcen 80 2—3%, hidratată 10%, reprezintă cea mai eficace bază de unguent pentru tetraciclină.

4. Eliberarea tetraciclinei din vaselină este favorizată de prezența agenților tensioactivi.

5. pH-ul optim de stabilitate pentru tetraciclină în unguente este de 4,2—4,8.

6. Se pot realiza din punct de vedere tehnic, la receptură, unguente cu enzime, asociate cu o gamă de alte medicamente ca : heparină, antibiotice, antiseptice, micostatice, cu condiția de a se respecta condițiile de stabilitate prevăzute la enzime.

7. Ca bază de unguent se consideră că unguentul simplu realizează un suficient grad de protecţie a enzimei şi a celorlalte componente. Tamponarea cu tampon Sörensen duce la obţinerea unei acţiuni optime a enzimei şi a unor antibiotice ca neomicina şi cloramfenicolul.

8. Din cercetările efectuate la Laboratorul de controlul medicamentelor din Timişoara, se constată că mărimea particulelor joacă un rol important în omogenitatea, în calitatea unguentului preparat în farmacie. Este necesar de a se pulveriza cu multă atenţie substanţe ca : acid boric, acid salicilic, oxid de zinc — şi altele — pentru a fi conforme cu prevederile Farmacopeei.

9. Introducerea în terapeutică în ultimul timp a noi substanţe medicamentoase reprezintă un continuu succes ; bazele care erau pînă acum cîţiva ani mai ales naturale, sînt înlocuite treptat cu produse sintetice şi semisintetice. Această lărgire a sortimentelor de excipienţi permite prepararea unei game variate de baze de unguente, dînd posibilitatea farmacistului practician să efectueze în mod ştiinţific prescripţiile magistrale sub formă de unguente. Dintre aceşti excipienţi prezintă o deosebită importanţă polietilenglicolii, susceptibili a fi folosiţi la prelucrarea unguentelor lavabile. În urma experienţelor efectuate cu P.E.G. de către Farmacia 210 din Arad reiese că : ei prezintă o serie de avantaje incontestabile atît în ceea ce priveşte modul de aplicare, cît şi — mai ales — de îndepărtare de pe tegumente ; în ceea ce priveşte eficacitatea sporită, ca urmare a unei cedări mai rapide şi în unele cazuri şi a favorizării resorbţiei.

10. Unii excipienţi clasici ca : vaselina, în unele cazuri nu corespunde necesităţilor terapeutice din punct de vedere farmacocinetic şi la o aplicare îndelungată — în tratamentul cronic, mai ales — în practica cosmetică sau în cazul unguentelor protectoare în industrie. În aceste cazuri se propune înlocuirea vaselinei cu substanţe similare ca : untul de cacao, polietilenglicolii, ceara Lanette, alcool cetilsulfuric, spanuri etc. Substanţe care trebuie puse la dispoziţia farmaciilor în cantităţi corespunzătoare !

11. S-a experimentat un unguent în tratamentul arsurilor, conţinînd antibiotice, substanţe antiinflamatoare, anestezice şi epitelizante, folosind bază de unguent : amestec hidrofil şi lipofil cu rezultate bune (Farmacia 209, Arad).

Activitatea de traducere în practică a rezultatelor manifestărilor ştiinţifice organizate de Societatea Ştiinţelor Medicale, se înscrie integral în acţiunea de îmbunătăţire permanentă a pregătirii cadrelor medico-farmaceutice — acesta fiind unul din scopurile principale ale U.S.S.M.

Preşedintele Secţiei farmacie,
Farm. princip. **Coloman Köver**

Secretarul Secţiei farmacie,
Farm. **Elisabeta Chişa**

FILIALA BRAŞOV

Secţia de farmacie

Şedinţa din 18.X.1972

1. Farm. *Stela Zamfir :* „Influenţa structurii chimice a factorilor externi şi organismului căruia i se administrează, asupra modului de acţiune al medicamentului".
2. Farm. *M. Suhăreanu :* „Un farmacist transilvănean peregrin în Balcani".

Farmacovigilenţa internaţională rolul centrelor naţionale

— OMS, Seria de rapoarte tehnice nr. 498, 52 p., O.M.S., Geneva, 1972

Reacţiile adverse la medicamente pun o serioasă problemă pentru sănătate, deoarece ating, în condiţii de spitalizare, chiar raportul 1 : 5. Deşi efectele terapeutice sînt stabilite pe baze ştiinţifice, nu s-au realizat mari progrese în privinţa depistării şi identificării efectelor toxice la bolnavi. De aici necesitatea, din ce în ce mai imperioasă, de a se acumula date privind efectele adverse ale medicamentelor ca şi asupra eficacităţii lor terapeutice.

Dată fiind importanţa acestei probleme, O.M.S. a căutat să încurajeze sistemele de depistare a reacţiilor adverse la nivel naţional şi internaţional.

Grupul ştiinţific O.M.S. a întocmit o terminologie a reacţiilor adverse destul de completă, ca şi o listă a medicamentelor.

Cu ocazia reuniunii O.M.S. din 20—25.IX.1971, s-au adoptat unele definiţii. Medicament : „orice substanţă sau produs folosit sau destinat a fi utilizat în vederea modificării sau studierii unui sistem fiziologic sau o stare patologică, în interesul subiectului la care este administrat". Reacţia adversă : reacţie nocivă, necercetată, care apare la doze normal folosite la om.

Farmacovigilenţa : reacţii adverse la medicamente, orice activitate care tinde să se obţină indicaţii sistematice asupra legăturilor de cauzalitate probabile între medicamente şi reacţii adverse la o populaţie.

Investigaţiile asupra reacţiilor adverse pot fi obţinute prin diferite metode, din care 3 principale : notificarea individuală, farmacovigilenţa intensivă şi la scara populaţiei, şi acestea stau la baza centrelor naţionale.

Raportul cuprinde o serie de directive metodologice rezultate din experienţa unor centre de farmacovigilenţă înfiinţate cu ani în urmă.

Cum metodele aplicabile la farmacovigilenţă nu sînt încă la punct, activităţile de cercetare şi dezvoltare au în acest domeniu o importanţă primordială. Chestiunile importante se pun în privinţa mijloacelor celor mai eficiente de a reuni, analiza şi evalua datele. Raportul arată că un centru naţional pentru reacţii adverse este un organ esenţial pentru buna funcţionare a unui astfel de centru, că trebuie să fie un comitet permanent compus din experţi.

Primul obiectiv al oricărui sistem de farmacovigilenţă este de a reduce durata întîrzierilor în care se poate recunoaşte importanţa acestei reacţii.

Raportul cuprinde şi 3 anexe, avînd drept conţinut sistemul de farmacovigilenţă suedez şi a Regatului unit (Anglia) şi planificarea unui sistem naţional de farmacovigilenţă. În sistemul suedez sînt prezentate sarcinile centrului : strîngerea, evaluarea şi stocarea informaţiilor asupra reacţiilor adverse la medicamente ; studierea problemelor particulare, ca stabilirea unei relaţii între numărul de reacţii adverse semnalate şi consumul medicamentului incriminat, în scopul estimării frecvenţei reacţiei ; de a stimula şi efectua cercetări asupra reacţiilor adverse la medicamente, mecanismul lor, diagnostic, tratament şi prevenire ; ţinerea evidenţei notificărilor şi examinarea lor.

Comitetul cuprinde personal medical şi farmaceutic. Este prezentată o organigramă a Ministerului Sănătăţii, Direcţia medicamentului (Suedia). Sînt cuprinse în amănunt şi date cu privire la întocmirea fişelor, dar în care se urmăreşte relaţia de cauzalitate. O circulară a comitetului suedez arată că trebuie notificate şi medicamentele vechi, toate reacţiile adverse probabile sau presupuse care au necesitat o spitalizare, prelungirea spitalizării sau concediu de boală.

În sistemul aplicat în Anglia se arată modul de înregistrare şi codificare a notificărilor, cu modele de fişe, identificarea noilor probleme de securitate ale medicamentelor. Se menţionează că sistemul de notificare spontană nu poate fi actualmente considerat ca un instrument eficace pentru depistarea efectelor teratogene, puţin probabil pentru efectele cancerigene sau mutagene.

În planificarea unui sistem naţional de farmacovigilenţă se arată că Food and Drug Administration (FDA) a S.U.A. participă de mai mult de 10 ani la diverse programe privind achiziţionarea şi tratarea informaţiilor asupra reacţiilor adverse la medicamente şi că în prezent FDA elaborează un vast plan care să permită să se facă faţă necesităţilor viitoare în materie de securitate a folosirii medicamentelor.

I. Popa

DIE PHARMAKOGNOSTISCH-CHEMISCHE ANALYSE (ANALIZA FARMACOGNOSTICO-CHIMICĂ)

M. Wichtl

479 p., 23 fig., 24 tabele, Ed. Akademie, Frankfurt am Main, 1971

Cartea a apărut ca al 12-lea volum din seria de publicaţii a editurii mai sus citate, denumită „Methoden der Analyse in der Chemie".

După cum spune autorul în prefaţă, lucrarea urmează să umple lipsa unei publicaţii cu lucrări practice care să satisfacă cerinţele farmacognoziei modernizate în numeroase universităţi. Lucrarea este concepută să servească nu numai studenţilor, ci şi farmaciştilor ce se ocupă cu analiza drogurilor medicinale şi a preparatelor lor galenice.

Din introducere se precizează că orice cercetare farmacognostică completă a unui drog medicinal sau a unui preparat galenic, cuprinde trei aspecte : examenul identităţii, examenul purităţii şi acela al calităţii. Ele sînt prevăzute şi oficializate de diversele farmacopei, iar autorul, pentru alegerea metodelor de lucru, s-a folosit de ultimele ediţii ale farmacopeelor germane (BRD şi DDR), farmacopeea austriacă şi farmacopeea elveţiană, ed. a 6-a. Tot în introducere se discută modul de concepere a monografiilor în diversele farmacopei şi se dau *in extenso* cîte o monografie reprezentativă pentru fiecare din cele patru farmacopei citate. În continuarea aceluiaşi capitol introductiv se comentează diversele metode de cercetare folosite în farmacognozia modernă, dîndu-se o atenţie şi amploare deosebită metodelor cromatografice.

Materialul propriu-zis, cu caracter practic, este împărţit în trei capitole corespunzătoare celor trei aspecte fundamentale semnalate mai sus.

În capitolul consacrat stabilirii identităţii, materialul este grupat după principiile active examinate (uleiuri volatile, saponine, taninuri, antraglicozide, alcaloizi, glicozide cardiotonice, substanţe amare, flavonoide, mucilagii, derivaţi fluoroglucidici, răşini, grăsimi etc.). Pentru fiecare din aceste grupe de principii active se face o scurtă introducere cu noţiuni de structură chimică, biogeneză şi acţiune farmacologică, apoi se dau procedeele cele mai specifice pentru identificarea lor în droguri sau în preparatele galenice, făcîndu-se nu numai descrierea modului de lucru, ci şi discutarea şi explicarea reacţiilor care stau la baza acestor procedee.

Capitolul intitulat „examinarea purităţii" cuprinde metode pentru stabilirea conţinutului în cenuşe, substanţe extractive şi umiditate în drogurile solide, metode pentru stabilirea densităţii, a conţinutului în alcool, a reziduului fix etc. pentru probele lichide, metode pentru stabilirea unor indici fizicochimici ca : punct de topire, temperatură de fierbere, indice de aciditate, de saponificare, de iod etc. Tot în acest capitol sînt tratate o serie de droguri care necesită examene speciale pentru stabilirea purităţii lor, cum sînt *Balsamum peruvianum*, *Gummi arabicum*, *Tragacantha*, *Podophyllinum* etc. Şi tot aici sînt date în continuare, pentru un număr apreciabil de droguri, metodele cromato grafice cu care se poate depista falsificarea lor.

În capitolul următor, consacrat stabilirii calităţii, sînt descrise şi comentate metodele de determinare cantitativă a principiilor active din drogurile medicinale şi preparatele lor galenice, grupate din acelaşi criteriu ca şi procedeele de stabilire a identităţii.

Lucrarea este însoţită de 585 indicaţii bibliografice, care reprezintă documentarea problemei pînă în anul 1970.

Analiza farmacognostico-chimică este o lucrare deosebit de valoroasă atît pentru învățămîntul farmaceutic universitar, studenți și cadre didactice, cît și pentru cei care efectuează analiza drogurilor medicinale și a preparatelor lor galenice.

Viorica Cucu

TRAITEMENT DES MALADIES PAR LES LEGUMES, LES FRUITS ET LES CÉRÉALES (TRATAMENTUL BOLILOR PRIN LEGUME, FRUCTE ȘI CEREALE)

J. Valnet

409 p., Ed. Maloine, Paris, 1972

Cartea este la a 3-a ediție, revăzută și mărită, apărută la mai puțin de un an de la a 2-a ediție, ceea ce denotă interesul pe care l-a stîrnit. După cum spune autorul în prefața ultimei ediții, medicii, mai ales din generațiile tinere, devin din ce în ce mai conștienți că tratamentul cu produse chimice este agresiv și că vegetalele, a căror prezență în arsenalul terapeutic a fost din totdeauna, recapătă o nouă strălucire.

Volumul cuprinde nouă capitole. În primul capitol se dau unele generalități asupra vegetalelor ca remediu în tratamentul bolilor în decursul timpurilor, atît ca plante medicinale, cît și ca regim alimentar. Legat de producția acestor vegetale se atrage atenția asupra pericolului pe care îl prezintă utilizarea pe scară tot mai largă a pesticidelor și ierbicidelor.

În capitolul II, intitulat „Vitaminele", se precizează efectele diferitelor vitamine, consecințele avitaminozelor, se dau dozele necesare organismului, precum și conținutul unor legume, fructe și cereale în respectivele vitamine.

In capitolul III se face acelaşi lucru pentru sărurile minerale și oligoelemente, specificîndu-se pentru fiecare în parte indicațiile terapeutice.

Capitolul IV cuprinde lista legumelor, fructelor și cerealelor luate în discuție, 97 la număr, întîi în ordinea alfabetică a denumirii lor în limba franceză, cu denumirea botanică corespunzătoare, apoi în ordinea alfabetică a denumirii botanice cu corespondentul în limba franceză.

Capitolul V, care reprezintă jumătate din carte, este format din mici monografii pentru fiecare legumă studiată, dispuse în ordinea alfabetică după denumirea franceză, cuprinzînd principalii componenți chimici, proprietățile farmacologice, indicațiile terapeutice, modul de întrebuințare, doze și contraindicații ; pentru unele se dau și formulări magistrale și chiar denumirea unor specialități.

În capitolul VI se revine asupra unor fructe și legume, dîndu-se pe scurt proprietățile și principalele indicații pentru sucul ce se poate obține din ele.

Capitolul VII este consacrat, paradoxal, argilei. Autorul justifică introducerea acestui capitol într-un studiu consacrat vegetalelor prin „rolul foarte important pe care l-a jucat argila în toate timpurile" și prin „similitudinea de conținut în minerale și oligoelemente" (!!). După ce se face o scurtă incursiune în istoria utilizării terapeutice a argilei, se citează nu mai puțin de 37 afecțiuni în care argila poate fi recomandată.

Capitolul VIII cuprinde două liste cu alimente bogate în vitamine, una cu alimente bogate în vitamine hidrosolubile, alta cu alimente bogate în vitamine liposolubile, liste ce și-ar fi găsit mai bine locul la capitolul vitaminelor.

Ultimul capitol, al IX-lea, cuprinde o listă alfabetică a principalelor afecțiuni și sindroame, nelegate de leziuni organice grave, împreună cu fructele, legumele și cerealele ce le sînt indicate.

Expunerea materialului atît de sistematic face ca lucrarea să prezinte interes practic, în genul unui formular fitoterapeutic.

Cartea nu cuprinde o listă cu literatură, dar în text sînt amintiți unii autori, uneori cu indicația bibliografică respectivă.

După cum spune autorul, lucrarea nu are pretenția să se integreze într-un cadru științific absolut, ceea ce face ca ea să poată interesa, pe lîngă medicii practicieni, igieniști, biochimiști, farmaciști și un anumit public amator de lectură științifică.

Editura a asigurat cărții condiții deosebite de prezentare, cu o copertă foarte atractivă.

Viorica Cucu

[library stamp]

INHALT

Seite

Originalarbeiten. Experimentelle Forschungen

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, I. Andrei, Elena Georgescu, Dorina Dincă, D. Hurduc, E. Savopol, Valentina Barcaru — *Die Kompatibilität der Enzyme mit den Suspensions- und tensioaktiven Agentien* 193

I. Formanek, G. Rácz — *Vorhandensein von Anthrazenprinzipien aus Rubia tinctorum L in anderen Pflanzen der Rubiaceae Familie* . . 201

N. Ţuchel — *Vergleichendes Studium des Hydrolysevorganges unter dem Einfluss von Ultraschall und Wärme* 209

V. Zotta, Jana Soare — *Forschung der Thiosemicarbazidserie die durch anatomische Radikale in 1,4 doppelt substituiert wurden. II. Mitteilung. Neue Derivate infolge der Zyklisation mit Thiadiazolstruktur* . . . 215

G. Logaras, A. G. Paradelis, S. Macris, T. Kyratzidis, C. Triantaphyllidis — *Potenzierung zwischen der Wirkung von d-Tubocurarin und Pancuronium auf den neuromuskulären Block während gemeinsamer Anwendung* 223

Gr. Maltezeanu, V. Dobre, I. Mogoş — *Probleme der antikanzerösen Chemotherapie. IV. Mitteilung. Die Giftigkeit für den Tumorträger und einige Aspekte der Beziehung zur verabreichten Dosis* 229

St. Moisescu — *Die Methode der X-Strahlendifraktion in der Erforschung einiger Substanzen und Systeme von pharmazeutischen oder biologischen Interesse. III. Mitteilung. Die Abhängigkeit der Konstanten der Degradierungsgeschwindigkeit von Kristallnetzen des Acidum acetylosalicylicum und Aminophenazons die in der soliden Phase asoziiert und in einer an Wasserdämpfen gesättigten Atmosphäre konserviert sind von den Gewichtsfraktionen der zuerst binären Komponenten dieser Mixturen* 243

Aus der Tätigkeit des Verbandes der Gesellschaften für Medizinische Wissenschaften

Rezensionen

Referate

CONTENTS

Page

Original contributions, experimental studies

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, I. Andrei, Elena Georgescu, Dorina Dincă, D. Hurduc, E. Savopol, Valentina Barcaru — *Compatibility of enzymes with suspension and tensio-active agents* 193

I. Formanek, G. Rácz — *The presence of anthracene substances from Rubia tinctorum L. in other representatives of the Rubiaceae* . . 201

N. Țuchel — *A comparative study of the hydrolysis process under the action of ultra-sounds and of heat* 209

V. Zotta, Jana Soare — *Studies in the thio-semicarbazide series 1,4-di-substituted with aromatic radicals. Note II. New cyclization derivatives with thia-diazolic structure* 215

G. Logaras, A. G. Paradelis, S. Macris, T. Kyratzidis, C. Triantaphyllidis — *La potentiation entre l'activité de la d-tubocurarine et du pancuronium sur le blocage neuromusculaire durant une application combinée* . 223

Gr. Maltezeanu, V. Dobre, I. Mogoș — *Problemes of anti-tumoral therapy. Note IV. Toxicity on the tumor bearer and some aspects of the relationship with the amount of administered cytostatic agent* 229

Șt. Moisescu — *The method of X-ray diffraction in the investigation of systems of substances of pharmaceutical interest of biological use. Note III. Dependence of the constants on the degradation rate of crystalline networks of acetyl-sallicylic acid and of aminophenazone associated in the solid phase and stored in an atmosphere saturated with water vapour and on the fractions of the components of initially binary mixtures* 243

From the activity of the U.S.S.M. Filials

Reviews

Surveys

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

П. Ионеску—Стоян, Петра Бан, И. Андрей, Елена Джорджеску, Флорина Динкэ, Д. Хурдук, Е. Савопол, Валентина Баркару — *Совместимость энзимов с факторами взвешивания и тензиоактивными факторами* . . 193

И. Форманек, Г. Рач — *Наличие антраценовых начал в растении Rubia tinctorum* L. *а также и в других представителях семейства* Rubiceae . . 201

Н. Цукел — *Сравнительное исследование процесса гидролиза при действии ультразвуков и тепла* 209

В. Зотта, Жана Соаре — *Исследования ряда 1,4 дважды замещенных ароматическими радикалами тиосемикарбазидов. Сообщение II. Новые производные циклизации, обладающие тиодиазоловой структурой* 215

Г. Логарас, А. Г. Параделис, С. Макрис, Т. Киратдилис, К. Триантафилидис — *La potentiation entre l'activite de la d'tubocurarine et du pancuranium sur la blocage neuromusculaire durant une application combinée* 223

Г. Малтезяну, В. Добре, И. Могош — *Вопросы антиракового лечения. Сообщение IV. Токсичность в отношении носителя опухоли и некоторые аспекты связи с вводимой дозой цитостатического препарата* 229

Шт. Моисеску — *Метод дифракции х-лучей при исследовании некоторых систем веществ, представляющих фармецевтический или биологический интерес. Сообщение III. Зависимость констант скорости расщепления кристаллических сетей ацетилосалициловой кислоты и обмена фенозена, сочетанных в плотной фазе и сохраняемых с атмосфере насыщенной водными парами от фракций обладающих весом компонентов начальных двоных смесей* 243

Из деятельности Объединения обществ медицинских наук

Рецензии

Рефераты

FARMACIA NR 4/1973

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, I. Andrei, Elenea Georgescu, Dorina Dincă, D. Hurduc, E. Savopol, Valentina Barcaru — *Compatibilitatea enzimelor cu agenţii de suspensie şi tensioactivi* 193

I. Formanek, G. Rácz — *Prezenţa principiilor antracenice din Rubia tinctorium L. în alţi reprezentanţi ai familiei Rubiaceae* . . 201

N. Ţuchel — *Studiu comparativ al procesului de hidroliză sub acţiunea ultrasunetelor şi a căldurii* 209

V. Zotta, Jana Soare — *Cercetări în seria tiosemicarbazidelor 1, 4 — disubstituite cu radicali aromatici. Nota II. Noi derivaţi de ciclizare cu structură tiadiazolică* 215

G. Logaras, A. G. Paradelis, S. Macris, T. Kyratzidis, C. Triantaphyllidis — *La potentiation entre l'activité de la d-tubocurarine et du pancuronium sur le blocage neuromusculaire durant une application combinée* 223

Gr. Maltezeanu, V. Dobre, I. Mogoş — *Probleme ale chimioterapiei anticanceroase. Nota IV. Toxicitatea asupra purtătorului de tumoare şi unele aspecte ale relaţiei cu doza de citostatic administrată* 229

Şt. Moisescu — *Metoda difracţiei de raze X în cercetarea unor sisteme de substanţe de interes farmaceutic sau biologic. Nota III. Dependenţa constantelor de viteză de degradare a reţelelor cristaline ale acidului acetilsalicilic şi aminofenazonei asociate în faza solidă şi conservate în atmosfera saturată cu vapori de apă, de fracţiile în greutate ale componentelor mixturilor iniţial binare* 243

Din activitatea U.S.SM.

Recenzii

Referate

1973 AUG 24

„Taxele poştale plătite în numerar pe anul 1973, conform aprobării D.P.D.P., Nr. 137/7225/1972"

I.P.I. — c. 2700

41.500

Lei 6

E 2159

R REFERÁLVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil: prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct: prof. E. CÎONGA
Secretari de redacție: Conf. ȘT. TĂMĂȘDAN
farm. VASILICA-TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI. conf. V. ARIEȘAN (Cluj), farm ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, prof. D. CONSTANTINESCU, conf. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FĂRȘIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. M. LUPAȘ, farm. AL. MATEI, (Pitești), prof. GH. NICULESCU, conf. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ȘTEFĂNESCU, conf. N. ȚUCHEL

5

MAI 1973

04

ÎN ATENŢIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la maşină la două rînduri, cu viza şi prin intermediul filialei U.S.S.M., pe adresa : Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale, pentru Redacţia revistelor, str. Progresului nr. 8, Sectorul VII, Bucureşti.

2. Se va menţiona data comunicării lucrării în şedinţa Secţiei de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor şi adresa lor exactă, pentru corespondenţă şi retribuţie.

3. După titlul articolului autorii vor indica : numele exact şi prenumele în întregime, titlurile universitare sau de reţea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum şi numele conducătorului instituţiei.

4. Articolele nu vor depăşi :

a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note ;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici şi inovaţii ;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice ;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experienţă ;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale ;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoţite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate în vederea traducerii în limbile : rusă, franceză, engleză şi germană. Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu :

— ipoteza de lucru şi obiectivele lucrării ;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare ;
— rezultatele obţinute ;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoţit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol şi va fi redactată în modul următor : — pentru cărţi (tratate, manuale) se vor trece :

— numele autorului ;
— iniţialele prenumelui ;
— titlul cărţii, în limba originală, fără prescurtări ;
— editura ;
— localitatea ;
— anul publicării.

Exemplu: Balş, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, Bucureşti, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se vor trece :

a) numele autorilor ;
b) iniţialele prenumelui ;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări ;
d) titlul revistei în prescurtare internaţională ;
e) anul apariţiei ;
f) numărul volumului (subliniat) ;
g) numerele primelor şi ultimelor pagini separate printr-o liniuţă.

Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques, Sem. Hôp. Paris, 1964 ; *3*; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacţia va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE

str. Progresului nr. 8, Sectorul VII, Bucureşti

EDITURA MEDICALĂ

KÖZPONTI SZAKKÖNYVTÁRES DOKUMENTÁCIÓS 1983 SEMMELWEIS

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Pogresului nr. 8. — Telefon 13.89.73

VOLUMUL XXI Numărul 5 MAI 1973

Studiul interacțiilor moleculare ale unor derivați de pirazolonă cu unii derivați de nitrofuran în soluție apoasă

St. Moisescu

Facultatea de Farmacie București, Laboratorul de chimie fizică și coloidală — Dumbrava Roșie Nr. 1

REZUMAT *Se cercetează interacțiile moleculare ale unor derivați de pirazolonă (fenazonă și aminofenazonă) cu unii derivați de nitrofuran (furazolidona, nitrofurantoinul și nitrofuranul) în soluție apoasă, interacții prin care derivații de pirazolonă se manifestă ca substanțe hidrotrope.*

Pentru aprecierea capacității hidrotrope se propune folosirea unor parametrii M, a căror semnificație este discutată și exemplificată în text.

Furazolidonum *Substanțe hidrotrope*
Nitrofuralum *Interacții moleculare*
Phenazonum *Solubilitate*
Aminofenazonum

INTRODUCERE

După cum se știe, capacitatea unor substanțe de a mări (prin anumite mecanisme) concentrațiile de saturare în apă ale unor alte substanțe, puțin solubile, a primit în limba germană denumirea de „Hydrotropie".

Datorită proprietăților lor hidrotrope, folosirea acetatului, benzoatului sau a salicilatului de sodiu la solubilizarea teofilinei, cofeinei — a devenit astăzi o practică curentă.

Cu privire la folosirea mediatorilor de solubilizare, în literatură (1) au fost exprimate unele rezerve, ca de exemplu :

— mulți mediatori de solubilizare folosiți în trecut, între care uretanul, tioureea și altele, s-au dovedit a fi relativ toxici și

— în condițiile unei exigențe sporite față de calitatea medicamentelor, pentru un mediator de solubilizare nou sau vechi, dar folosit într-o nouă aso-

ciere se cere să se facă tot atîtea dovezi asupra activității toxice ca și pentru o nouă substanță medicamentoasă.

Cu toate acestea, necesitatea ca pe lîngă obținerea unor soluții de concentrație mărită în anumite substanțe medicamentoase să fie ameliorată și viteza de absorbție enterală sau parenterală, a determinat pe plan mondial continuarea eforturilor de cercetare în această direcție, iar folosirea substanțelor hidrotrope a făcut și face obiectul a numeroase patente de fabricație.

La luarea în studiu a interacțiilor moleculare în soluție apoasă ale unor derivați de pirazolonă cu unii derivați de nitrofuran, s-a avut în vedere observația experimentală că în prezența aminofenazei concentrațiile de saturare în soluție apoasă ale nitrofuranului, la o anumită temperatură, sînt mult mărite. S-au avut, de asemenea în vedere cercetările relativ recente ale lui Theus și colab. (2) care au evidențiat faptul că în timpul acțiunii bacteriostatice nitrofuranul suferă un proces de reducere, care, este mai mult sau mai puțin complet, în funcție de concentrația nitrofuranului și cantitatea de bacterii *(Escherichia coli)*.

Valorificarea observației asupra comportării hidrotrope a aminofenazonei față de nitrofuran a constat după cum se va vedea, în extinderea investigațiilor și asupra altor cupluri derivați de nitrofuran — derivați de pirazolonă și de asemenea, în stabilirea unor criterii obiective pentru aprecierea capacității hidrotrope. Menționăm totodată că ideea folosirii aminofenazonei în calitate de substanță hidrotropă nu este nouă : în anul 1931, Irrera (3) evidențiază formarea unor compuși moleculari între această substanță și veronal, care explică concentrațiile mărite ale acesteia din urmă în prezența aminofenazonei.

ALEGEREA METODEI ŞI A FORMULELOR DE LUCRU

La stabilirea unor criterii obiective pentru aprecierea capacității hidrotrope a derivaților de pirazolonă față de derivații de nitrofuran, s-au avut în vedere considerațiile generale teoretice de mai jos.

Să presupunem cazul cel mai simplu a 2 substanțe i și j dizolvate în același solvent. Să presupunem, de asemenea, că dacă fiecare din aceste substanțe s-ar dizolva separat, în același solvent, concentrațiile soluțiilor saturate $C_{0,i}$ și $C_{0,j}$ (solubilitățile), ar fi suficient de mici pentru ca respectivele soluții să poată fi considerate soluții diluate. În acest caz, concentrațiile de saturare ale acestor substanțe, una în prezența alteia $C'_{0,i}$ și $C'_{0,j}$ ar putea fi descrise de relațiile :

$$\begin{aligned} C'_{0,i} &= C_{0,i} + \delta C_{0,i} \\ C'_{0,j} &= C_{0,j} + \delta C_{0,j} \end{aligned} \quad (1)$$

Pe cale termodinamică se demonstrează (4) că :

$$\delta C_{0,i} = \delta C_{0,j} \quad (2)$$

cu alte cuvinte, variațiile de solubilitate datorită interacțiilor celor 2 substanțe sînt egale.

Cuplurile de substanțe care au făcut obiectul prezentului studiu se deosebesc de cel de mai sus, în principal prin aceea că una din substanțe și anume aceea cu proprietăți hidrotrope (derivatul de pirazolonă) este mult mai solubilă decît cealaltă substanță (în prezenta cercetare, derivatul de nitrofuran s-a găsit întotdeauna sub formă de suspensie în soluții de derivat de pirazolonă de concentrații diferite, dar întotdeauna mai mici decît concentrațiile de saturare corespunzătoare la temperatura de lucru). În aceste condițiuni, pentru un anu-

mit sistem, concentraţia de derivat de pirazolonă rămînînd constantă (cea aleasă iniţial) se apreciază numai concentraţia crescută în derivat de nitrofuran, adică :

$$C'_{0,N} = C_{0,N} + \delta C_{0,N} \quad (3)$$

unde $C_{0,N}$ reprezintă concentraţia de saturare în apă (solubilitatea) derivatului de nitrofuran ; $C'_{0,N}$, concentraţia de saturare a derivatului de nitrofuran în soluţia de o anumită concentraţie de derivat de pirazolonă şi $\delta C_{0,N}$ cantitatea cu care a crescut concentraţia nitrofuranului în soluţie datorită interacţiilor moleculare.

Postularea formării unui complex molecular de stoichiometrie 1 : 1, ne-a condus la obţinerea unor date experimentale în acord cu această postulare. Subliniem faptul că, pentru termenul de „complex molecular" am adoptat formularea dată de Wurster şi colab. (5) : „A şi B sînt complexaţi cînd sînt mai multe specii A în jurul speciilor B, sau strînse la speciile B, decît într-o distribuţie aleatoare a lui A şi B". După cum se poate constata, această formulare a complecşilor moleculari, nu este împovărată de mecanismul de formare.

În cazul sistemelor cercetate de noi, nici o observaţie nu ne-a permis să presupunem formarea concomitentă a mai multor tipuri de complecşi (de stoichiometrie sau de structuri diferite). De aceea, la prelucrarea datelor experimentale prin metoda solubilităţii, am presupus pentru toate sistemele cercetate, formarea unui singur tip de complex, de stoichiometrie 1 : 1.

Notînd cu N, P şi NP, derivatul de nitrofuran, derivatul de pirazolonă şi respectiv complexul lor molecular 1 : 1, în presupunerea că interacţia reprezentată de ecuaţia

$$N + P \rightleftarrows NP \quad (4)$$

este reală, constanta aparentă de stabilitate $K_{1:1}$ va fi de

$$K_{1:1} = \frac{[NP]}{[N]\ [P]}$$

unde [N], [P] şi [NP] reprezintă concentraţiile molare de echilibru ale speciilor moleculare de mai sus.

Deoarece în tehnica folosită de noi, unul din reactanţi (cel mai puţin solubil, derivatul de nitrofuran) se află într-un asemenea exces încît în sistemul considerat se află în suspensie, rezultă că concentraţia sa de echilibru [N] este aproximativ egală cu solubilitatea sa N_0, adică $[N] \simeq N_0$.

Notînd apoi cu N_t concentraţia molară totală a derivatului de nitrofuran în soluţie (complexat şi necomplexat) rezultă că :

$$[NP] = N_t - [N] = N_t - N_0 \quad (6)$$

Analog dacă P_t este concentraţia molară totală a derivatului de pirazolonă din sistem (complexat sau nu), la echilibru, concentraţia molară a acestei specii moleculare va fi dată de :

$$[P] = P_t - [NP] = P_t - [N_t - N_0] \quad (7)$$

Substituind aceste rezultate în expresia constantei de stabilitate aparente $K_{1:1}$ se obţine :

$$K_{1:1} = \frac{[N_t - N_0]}{N_0\ [P_t - (N_t - N_0)]} \quad (8)$$

Prelucrînd în mod simplu această expresie, se obține o funcție de ordinul I în N_t și P_t de forma:

$$N_t = \frac{K_{1:1} N_0}{1 + K_{1:1} N_0} P_t + N_0 \quad (9)$$

Reprezentînd grafic această expresie, se obține evident o dreaptă, din a cărei pantă se poate determina constanta aparentă de stabilitate $K_{1:1}$ (Fig. 1).

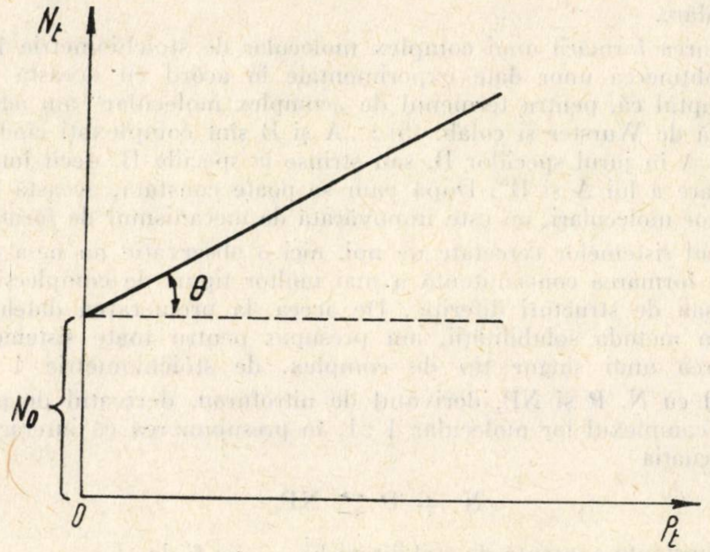


Fig. 1. — Dependența liniară a concentrației totale a derivatului de nitrofuran în soluție de concentrația totală a derivatului de pirazolonă în prezență.

Într-adevăr, din ecuația de mai sus rezultă că :

$$\operatorname{tg} \theta = \beta = \frac{K_{1:1} N_0}{1 + K_{1:1} N_0} \quad (10)$$

de unde :

$$K_{1:1} = \frac{\beta}{N_0 (1 - \beta)} \quad (11)$$

Deci așa cum rezultă din expresia (9) de mai sus, pentru determinarea constantelor aparente de stabilitate ale complecșilor moleculari formați la asocierea derivaților de pirazolonă cu derivații de nitrofuran este necesară determinarea concentrațiilor molare de echilibru de saturare ale acestora din urmă, în prezența a diferite cantități de derivat de pirazolonă. Am apreciat printr-o serie de încercări experimentale preliminare că pentru acest scop, metoda spectrofotometriei în U.V. de determinare a concentrațiilor se pretează cel mai bine.

Într-adevăr, derivații de nitrofuran cercetați (furazolidonă, nitrofurantoin, nitrofuran) prezintă unul din maximele lor de absorbție în U.V. într-o regiune unde derivații de pirazolonă (fenazona și aminofenazona) nu absorb. Pentru exemplificare, mai jos sînt date spectrele de absorbție în U.V. numai ale fenazonei și furazolidonei (fig. 2).

Ţinînd seama de concentraţiile mari ale derivaţilor de pirazolonă din soluţiile folsite, am considerat necesar a verifica şi evalua eventuala lor absorbţie nespecifcă la lungimea de undă din domeniul U.V. unde numai derivaţii de nitrofuran prezintă un maxim de absorbţie. O asemenea verificare se poate observa şi în fig. 2 : curba III, arată că soluţia de fenazonă $5 \cdot 10^{-3}$ M (concentraţia maximă la care ajunge fenazona în probele care au fost diluate pentru

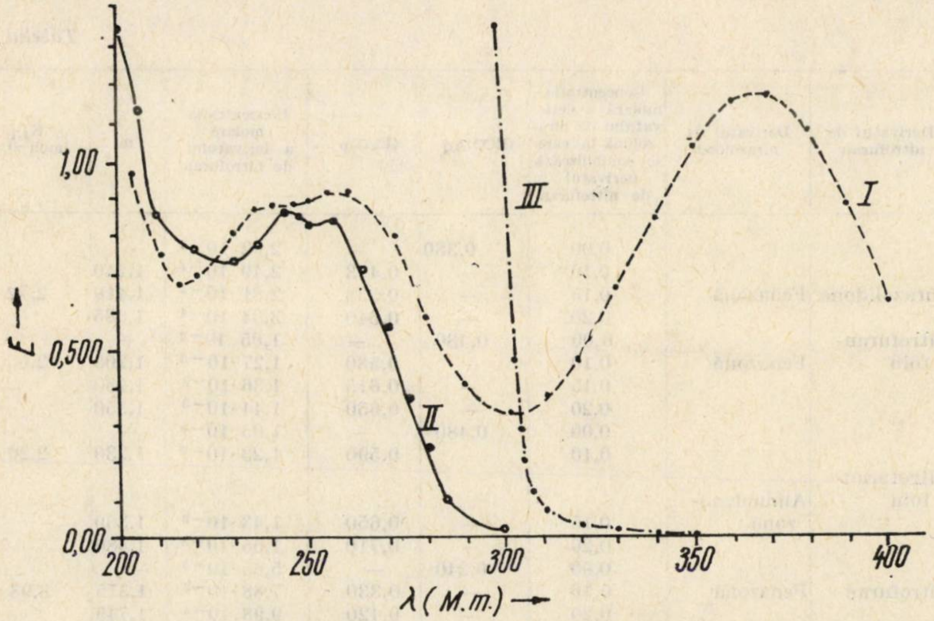


Fig. 2. — Spectrele de absorbţie în U.V. ale fenazonei şi furazolidonei în soluţie apoasă.
I. Spectrul furazolidonei în soluţie apoasă de concentraţie $1,56.10^{-4}$ M. (cuva; h = 5 cm). II. Spectrul fenazonei în soluţie apoasă de concentraţia 2.10^{-5} M. (cuva h = 5 cm), III. Spectrul fenazonei în soluţie apoasă de concentraţie $5,10^{-3}$ M (cuva h = 5 cm).

citirile spectrale ale furazolidonei) prezintă o extincţie neglijabilă la λ = 360 n.m. la care se fac citirile de extincţie ale acesteia din urmă (grosimea cuvei = 5 cm).

Aprecierea atingerii echilibrului de saturare s-a făcut printr-o metodă cinetică ce va face obiectul unui următor articol.

TEHNICA DE LUCRU ŞI REZULTATE EXPERIMENTALE

Cantităţi de aproximativ 0,17 g derivat de nitrofuran, cîntărite cu o precizie la a patra zecimală au fost agitate în cîte 100 ml soluţii de concentraţii diferite de derivat de pirazolonă (0,00 M ; 0,10 M ; 0,15 şi 0,20 M) cu ajutorul unui agitator magnetic I.O.R. la turaţia maximă şi la temperatura camerei (23 ± 2°C).

La atingerea echilibrului de saturare, probe alicote de cîte 4 ml au fost extrase şi filtrate prin creuzet filtrant 2 G_4. Soluţiile rezultate au fost diluate cu apă distilată astfel încît citirile spectrofotometrice să se facă cu precizie maximă. În acelaşi scop, s-au folosit — după caz — diferite grosimi de cuvă. Citirile s-au făcut la lungimile de undă la care fiecare din derivaţii de nitrofuran prezintă maxime de absorbţie bine rezolvate faţă de maximele de absorbţie ale derivaţilor de pirazolonă cu care au fost asociaţi (furazolidonă

λ_{max} = 370 nm ; nitrofurantoin λ_{max} = 374 nm ; nitrofuran λ_{max} = 375 nm).

Valorile concentraţiilor de echilibru de saturare ale derivaţilor de nitrofuran, N_t în soluţii de diferite concentraţii de pirazolonă au fost obţinute folosind diagrame ale legii Beer şi evident ţinînd seama de diluţiile efectuate pentru citirile spectrale, la fiecare caz în parte.

Rezultatele experimentale sînt înscrise în tabelul I.

Tabelul I

Derivatul de nitrofuran	Derivatul de pirazolonă	Concentraţia molară a derivatului de pirazolonă în care se solubilizează derivatul de nitrofuran	$(E\infty)_{Aq}$	$(E\infty)_p$	Concentraţia molară a derivatului de nitrofuran	m	$K_{1:1}$ $(moli^{-1})$
		0,00	0,380	—	$2,02 \cdot 10^{-4}$	—	
		0,10	—	0,473	$2,49 \cdot 10^{-4}$	1,240	
Furazolidonă	Fenazonă	0,15	—	0,538	$2,81 \cdot 10^{-4}$	1,410	2,72
		0,20	—	0,640	$3,34 \cdot 10^{-4}$	1,685	
Nitrofurantoin		0,00	0,480	—	$1,05 . 10^{-3}$	—	
	Fenazonă	0,10	—	0,580	$1,27 \cdot 10^{-3}$	1,205	2,00
		0,15	—	0,615	$1,36 \cdot 10^{-3}$	1,280	
		0,20	—	0,650	$1,44 \cdot 10^{-3}$	1,350	
		0,00	0,480	—	$1,05 \cdot 10^{-3}$	—	
		0,10	—	0,590	$1,23 \cdot 10^{-3}$	1,230	2,20
Nitrofurantoin	Aminofenazonă	0,15	—	0,650	$1,43 \cdot 10^{-3}$	1,350	
		0,20	—	0,710	$1,55 \cdot 10^{-3}$	1,480	
		0,00	0,240	—	$5,65 \cdot 10^{-5}$	—	
Nitrofuran	Fenazonă	0,10	—	0,330	$7,88 \cdot 10^{-5}$	1,375	3,98
		0,20	—	0,420	$9,98 . 10^{-5}$	1,745	
		0,00	0,240	—	$5,65 \cdot 10^{-5}$	—	
Nitrofuran	Aminofenazonă	0,10	—	0,320	$7,56 \cdot 10^{-5}$	1,330	3,35
		0,15	—	0,360	$8,56 \cdot 10^{-5}$	1,500	
		0,20	—	0,400	$9,50 \cdot 10^{-5}$	1,665	

În acelaşi tabel sînt înscrise valorile constantelor aparente de stabilitate $K_{1:1}$ obţinute folosind ecuaţiile (9) şi (11) şi diagrame de tipul celei din fig. 1.

DISCUŢIA REZULTATELOR EXPERIMENTALE ŞI CONCLUZII

Rezultatele experimentale de mai sus. invetcrează faptul că derivaţii de pirazolonă cercetaţi (fenazona şi aminofenazona) se manifestă la asocierea lor cu furazolidona, nitrofurantoinul şi nitrofuranul, ca substanţe hidrotrope.

Capacitatea hidrotropă a unui derivat de pirazolonă aflat într-o soluţie apoasă de o anumită concentraţie şi la o anumită temperatură, s-ar putea aprecia după valoarea rapoartelor de tipul

$$m = \frac{E_{\infty P}}{E_{Aq,\infty}} = \frac{N_{P,\infty}}{N_{Aq,\infty}}$$

unde $(E^{\infty})_P$ = extincţia la echilibrul de saturare al derivatului de nitrofuran în soluţie de derivat de pirazolonă de o anumită concentraţie, după efectuarea diluţiilor necesare citirilor spectrale ; $(E^{\infty})_{Aq}$ = extincţia de saturare a aceluiaşi derivat de nitrofuran în apă distilată, după efectuarea aceleiaşi diluţii

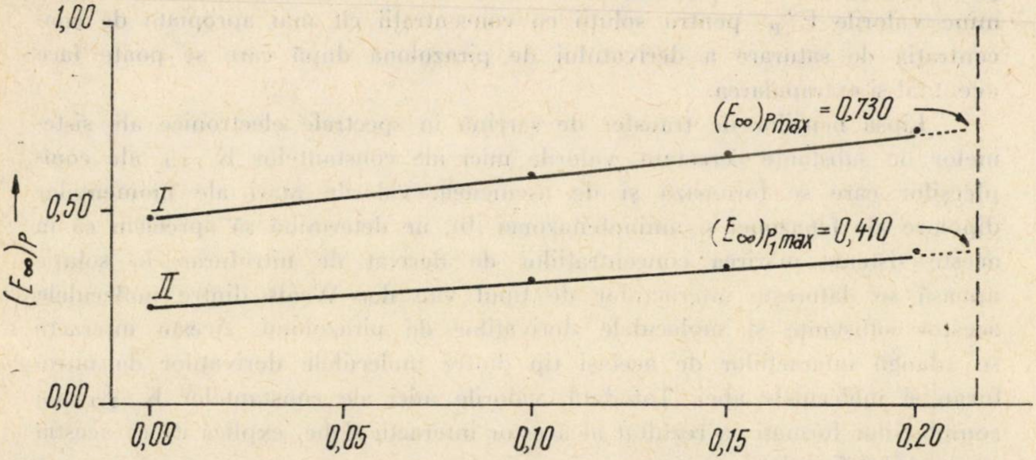


Fig. 3. — Determinarea pe cale grafică a valorilor constantelor $E_{P.max}$ pentru sistemele nitrofurantoin-amino-fenazonă (curba I) şi nitrofuran-aminofenazonă (curba II).

$[N]_P^{\infty}$ = concentraţia molară de saturare a derivatului de nitrofuran într-o soluţie de o anumită concentraţie de derivat de pirazolonă (aceeaşi cu cea specifică mai sus).
$N]_{Aq}^{\infty}$ = concentraţia molară de saturare a aceluiaşi derivat de nitrofuran, în apă distilată, la aceeaşi temperatură.

Examinînd tabelul I, în care sînt înscrise şi valorile m pentru toate sistemele cercetate, se poate constata faptul că acestea cresc cu creşterea concentraţiei derivatului de pirazolonă în soluţia pentru care s-a făcut determinarea, atingînd o valoare limită (maximă) pentru cazul în care solubilizarea derivatului de nitrofuran se face în soluţie saturată de derivat de pirazolonă. Pentru acest caz, m_{max} = M.

Constanta M astfel definită ar putea caracteriza proprietăţile hidrotrope ale derivatului de pirazolonă în raport cu derivatul de nitrofuran cu care se asociază.

Pentru sistemele în care derivatul de nitrofuran s-a dizolvat în soluţie 0,2 M de aminofenazonă valoarea $(E^{\infty})_{P \cdot max}$. poate fi determinată pe cale grafică (Diagrame $[E^{\infty}]_P \div P$, ca în fig. 3), deoarece soluţia de aminofenazonă 0,2 M este foarte apropiată de saturare (concentraţia molară de saturare a aminofenazonei este 0,216 M). Astfel, valorile $[E^{\infty}]_{P,max}$ determinate pe această cale pentru nitrofurantoin şi nitrofuran la asocierea lor cu aminofenazona sînt egale cu 0,730 şi respectiv 0,410.

Corespunzător, pentru aceste cupluri de substanţe, valorile constantelor M vor fi

$$\begin{cases} M_{nitrofurantoin\text{-}aminofenazonă} = \dfrac{[E^{\infty}]_{P,\ max}}{[E^{\infty}]_{Aq}} = \dfrac{0,730}{0,480} = 1,52 \\ M_{nitrofurantoin\text{-}aminofenazonă} = \dfrac{[E^{\infty}]_{P,\ max}}{[E^{\infty}]_{Aq}} = \dfrac{0,410}{0,240} = 1,95 \end{cases}$$

Situaţia se prezintă însă cu totul altfel în cazul dizolvării derivatului de nitrofuran în soluţie de fenazonă deoarece pentru această ultimă substanţă, concentraţia de 0,2 M (concentraţia maximă folosită de noi) este foarte îndepărtată de concentraţia molară de saturare şi determinarea valorilor $E^{\infty}_{P,max}$ prin extrapolare este neidentificată. În acest caz, este necesar să se determine valorile E^{∞}_{P} pentru soluţii cu concentraţii cît mai apropiate de concentraţia de saturare a derivatului de pirazolonă după care se poate face eventual şi extrapolarea.

Lipsa benzilor de transfer de sarcină în spectrele electronice ale sistemelor de substanţe cercetate, valorile mici ale constantelor $K_{1:1}$ ale complecşilor care se formează şi de asemenea, valorile mari ale momentelor dipolare ale fenazonei şi aminofenazonei (6), ne determină să apreciem că în aceste sisteme mărirea concentraţiilor de derivat de nitrofuran în soluţie apoasă se datoreşte interacţiilor de tipul van der Waals dintre moleculele acestor substanţe şi moleculele derivaţilor de pirazolonă. Aceste interacţii se adaugă interacţiilor de acelaşi tip dintre moleculele derivaţilor de nitrofuran şi moleculele apei. Totodată, valorile mici ale constantelor $K_{1:1}$ ale complecşilor formaţi ca rezultat al acestor interacţii slabe, explică de ce aceştia nu au putut fi izolaţi.

Folosirea derivaţilor de pirazolonă în calitate de mediatori de solubilizare (substanţe hidrotrope) poate da naştere la unele obiecţiuni dată fiind activitatea farmacologică proprie a acestor substanţe. În cazul sistemelor, care au făcut obiectul acestui studiu s-a avut în vedere nu numai capacitatea hidrotropă a derivaţilor de pirazolonă ci şi reevaluarea eficienţei derivaţilor de nitrofuran ca substanţe chimice antibacteriene — în asocierea lor cu derivaţii de pirazolonă. Fără îndoială că în acest caz, eventualele noi forme farmaceutice pe care le-ar putea constitui sistemele cercetate, vor trebui testate minuţios farmacologic, toxicologic şi bacteriologic ca şi un nou medicament.

BIBLIOGRAFIE

1. MUNZEL K. — Galenische Formgebung und Arzneimitelwirkung Neue Erkentnisse und Festellungen", 1 Teil (în volumul „Progresses in Drug Research" Nr. 14, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgard).
2. THEUS P. M., TIED N. — *Arch. Pharm.* (Weinheim), 168, 301, 6, 724 — 41 (Conf. CHEM. ABSTR. 69:33772 f. 1968).
3. IRRERA L. — *Gazz. chim. ital.*, 61, 614, 8, 1931 (Conf. CHEM. ABSTR. 642, 1932).
4. LANDAU L., LIFCHITZ E. — Physique théorétique, Tome V. Physique statistique, pp. 347—349, Editions Mir., Moscou, 1967.
5. WURSTER D. E., KILDSIG D. O. — *J. Pharm. Sci.*, 1965, 54 (10) 1491.
6. BROWN R. D., HUKINS A. A., LE PEVRE R. J. W., NORTHATT J. — *J. Chem. Soc.*, 1949, 2812—16.

Articol intrat în redacţie : 6.XI.1972.

Indicele de clasificare : 615—015.2

RÉSUMÉ

Şt. Moisesco — L'ÉTUDE DES INTERACTIONS MOLÉCULAIRES DE CERTAINS DÉRIVÉS DE PYRAZOLONE AVEC QUELQUES DÉRIVÉS DE NITROFURAN EN SOLUTION AQUEUSE

On étudie les interactions moléculaires entre certains dérivés de pyrazolone (phénazone et aminophénazone) et quelques dérivés de nitrofuran (furazolidone, nitrofurantoïne et nitrofuran) en solution aqueuse, interactions par lesquelles les dérivés de pyrazolone se manifestent comme substances hydrotropes.

On postule la formation de complexes de stoïquiométrie apparente 1:1, et les données expérimentales obtenues sont en concordance avec ce postulat. Les constantes apparentes de stabilité des complexes formés ont été déterminées par la méthode de solubilité.

Pour apprécier la capacité hydrotrope d'un certain dérivé de pyrazolone associé à l'un des dérivés de nitrofuran étudiés, on propose l'utilisation de quelques paramètres M, dont la signification est discutée et illustrée.

ZUSAMMENFASSUNG

St. Moisescu — UNTERSUCHUNG DER MOLEKULAREN WECHSELWIRKUNGEN EINIGER PYRAZOLON- UND NITROFURANDERIVATE IN WÄSSERIGER LÖSUNG

Man untersuchte die molekularen Wechselwirkungen einiger Pyrazolonderivate (Phenazone und Aminophenazon) mit einigen Nitrofuranderivaten (Furazolidon, Nitrofurantoin und Nitrofuran) in wässeriger Lösung, wobei sich die Pyrazolanderivate als hydrotrope Substanzen erweisen.

Man postuliert die Bildung einiger scheinbar stöchiometrischer Komplexe und die erhaltenen experimentellen Angaben sind mit diesem Postulat vereinbar. Die scheinbaren Konstanten der gebildeten Komplexe wurden durch die Löslichkeit bestimmt.

Um die hydrotropen Fähigkeiten eines bestimmten Pyrazolonderivates in Verbindung mit einem der untersuchten Nitrofuranderivate zu bestimmen, schlägt man die Anwendung einiger M-Parameter vor, deren Bedeutung besprochen und durch Beispiele belegt wird.

SUMMARY

St. Moisescu — THE STUDY OF MOLECULAR INTERACTIONS OF SOME DERIVATIVES OF PIRAZOLONE WITH SOME DERIVATIVES OF NITROFURANE IN AQUEOUS SOLUTIONS

The molecular interactions were studied of some pirazolone derivatives (phenazone and aminophenazone) with some nitrofuran derivatives (furazolidone, nitro-furantonil and nitro-furolan) in aqueous solutions, interactions due to which the pirazolon derivatives behave like hydrotrope substances. The formation of complexes is postulated with an apparent stoichiometry of 1:1 and the experimental data obtained appear to support this. The apparent constants of stability of the complexes have been determined by the solubility method. The author suggests the use of M parameters for the evaluation of the hydrotrope capacity of a certain derivative of pirazolone in association with one of the nitrofuran derivatives investigated. The significance of the M parameters is discussed and exemples are given.

РЕЗЮМЕ

Шт. Моисеску — ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ВОПРОСУ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМНЫХ РЕАКЦИЙ МЕЖДУ НЕКОТОРЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ ПИРАЗОЛОНА И МЕЖДУ НЕКОТОРЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ ПИРАЗОЛОНА И НЕКОТОРЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ НИТРОФУРАНА В ВОДНОЙ СРЕДЕ

Авторы исследовали молекулярные взаимореакции некоторых производных пиразолона (сеназон и аминофеназон) и некоторыми производными нитрофурана (фуразолидон, нитрофурантоинол и нитрофуранол) — в водной среде; взаимные реакции, при помощи которых производные пиразолона превращаются в гидротропные вещества.

Было установлено образование некоторых комплексов выраженной стойкилометрии I:I, а полученные экспериментальные данные совпадают с этими постулатами. Выраженные константы стабильности образованных комплексов определялись при помощи метода разведения.

Для оценки гидротропных свойств некоторых производных пиразолона в сочетании с одним из исследованных производных нитрофурана, автор предлагает применение некоторых ,,M''-параметров, значимость которых обсуждается и подтверждается примерами.

REFERATE

EFECTUL CLOFIBRATULUI ASUPRA LIPOPROTEIN-LIPAZEI, **D. D. Grafnetter, H. Geizerova,** Arch. int. Pharmacodyn., 1971, 193, 1, 73—79.

Efectul de scădere al lipidelor din sînge produs de clofibrat (CPIB) este cunoscut și stă la baza utilizării lui în terapeutică. Asocierea clofibratului cu androsteronul (Atromid) produce o creștere a activității lipoproteinlipazei și s-a crezut că această activare ar putea să fie unul din factorii care intervin în efectul hipolipemic al produsului.

Autorii studiază efectele *in vitro* și *in vivo* ale clofibratului asupra activității lipoproteinlipazei la șobolan, precizînd că sub influența tratamentului respectiv are loc o inhibare a enzimei din cord și din țesutul adipos epididimal.

Clofibratul inhibă și activitatea lipoproteinlipazei serice umane, dar nu are efect asupra activității lipolitice a serului normal de șobolan.

Elena Cristea

ACȚIUNEA UNOR ANTIBIOTICE ASUPRA APARATULUI RESPIRATOR: VII: AMINOSIDINA, **G. Benzi, E. Arrigoni, L. Manzo, M. Bernardi,** Arch. int. Pharmacodyn, 1971, **194**, 2, 233—237

Studii anterioare au permis autorilor să stabilească efectul antispastic musculotrop al aminosidinei — antibiotic cu structură de oligozaharid.

În continuare se cercetează efectul antibioticului asupra mușchilor netezi din bronhii și acțiunea asupra respirației la cîine.

Substanța înlătură *in vitro* spasmul acetilcolinic și baritic al bronhiei izolate de cîine, fiind de două ori mai puțin activă decît efedrina și de 12 ori mai activă decît ampicilina.

Asupra respirației, aminosidina — după administrare i.v. — produce inițial o creștere a frecvenței, cu scăderea volumului respirator pe minut, urmată de diminuare moderată a frecvenței cu creșterea ventilației pulmonare.

Elena Cristea

Valorificarea plantelor bogate în vitamina C sub formă de extracte uscate (pulberi în vrac)

Lucreţia Istrătescu-Guţi, Stan Baicu Nicolae

Disciplina de Tehnică farmaceutică II — I.M.F. Bucureşti

REZUMAT *Prin aplicarea procedeului de uscare prin atomizare la condiţionarea produselor vegetale cu vitamina C, pentru prima dată s-a obţinut din soluţiile extractive, preparate din frunzele de* Rhamnus frangula L. *(cruşin), din frunzele de* Cochlearia armoracia L *(hrean), din fructele de* Zizyphus jujuba mill., *şi pericorpul fructelor de* Juglans regia L. *(nuc) — extracte uscate sub formă de pulberi.*

Aceste extracte păstrate timp de 12 luni nu au prezentat modificări ale aspectului sau ale conţinutului în acid ascorbic.

Vitamina C · *Cochlearia armoracea*
Extracte · *Uscare*
Rhammes frangula · *Zazyphus jujula Mill*
Pulberi

Este cunoscut faptul că produsele vegetale au o valoare antiscorbutică superioară în comparaţie cu acidul ascorbic de sinteză, valoare dată pe de o parte de existenţa în plante a celor 3 forme de vitamină C (forma de acid 1-ascorbic, forma oxidată reversibil — acidul dehidroascorbic şi forma combinată — ascorbigenul), iar pe de altă parte de prezenţa concomitent a altor substanţe (flavonozide, săruri de fier şi cupru) care potenţează activitatea vitaminei C. În baza acestor considerente, valorificarea plantelor bogate în vitamina C reprezintă şi astăzi un interes deosebit (5, 7, 8, 9, 10).

Din cercetările efectuate în legătură cu condiţionarea produselor vegetale bogate în vitamina C sub diferite forme medicamentoase (2, 3) a reieşit că prelucrarea acestora sub formă de soluţii extractive nu duce la rezultate satisfăcătoare şi că pericarpul fructului de nuc ridică probleme speciale la prelucrare.

Concentrarea soluţiilor extractive prin evaporare sau sub presiune redusă, în scopul obţinerii de concentrate sau extracte uscate, în cazul soluţiilor extractive cu vitamină C nu poate da rezultate deoarece inactivarea acestei substanţe va fi accelerată de căldură.

Progresele tehnicii permit ca uscarea, respectiv îndepărtarea apei sau altor solvenţi, în cazul substanţelor sensibile să se facă prin atomizare şi liofilizare. De subliniat, că acest procedeu în ultimii ani este tot mai folosit mai ales în domeniul antibioticelor, vitaminelor, fermenţilor şi a altor preparate opoterapice (4,6).

Prin aplicarea liofilizării, Grigorescu (1) a obţinut din sucul de cătină un concentrat sub formă de masă spongioasă, uşoară, higroscopică, de culoare galben portocalie, cu gust acru şi miros specific.

Fazele de obţinere a unui preparat liofilizat, respectiv precongelarea soluţiei apoase (liofilizarea primară) şi uscarea prin iradiere a produsului (liofilizarea secundară) alcătuiesc un proces tehnologic pretenţios şi de aceea acest procedeu este indicat să se folosească numai în cazul cînd respectivele substanţe nu pot fi uscate altfel.

Pentru condiţionarea soluţiilor extractive cu vitamina C sub formă de extracte uscate am considerat că uscarea prin atomizare reprezintă un procedeu mai simplu, mai economic şi mai rentabil pentru uscarea de cantităţi mari de soluţii extractive din produse vegetale.

CERCETĂRI PERSONALE

Pentru obţinerea de extracte uscate prin atomizare, din soluţii extractive de produse vegetale bogate în vitamina C am folosit un atomizor de laborator cu o capacitate de evaporare de 2 litri pe oră.

Principiul de funcţionare. În atomizor, produsul de uscare (soluţiile extractive) este transformat printr-o turbină de pulverizare într-o ceaţă fină de picături regulate. Aerul cald, care ajunge prin partea superioară a aparatului este dirijat printr-un difuzor, care îi dă o mişcare de elice şi în contact cu ceaţa de uscat o transformă în pulbere, care coboară în camera de jos (11). La rîndul său, aerul umed este reluat de un tub aspirator care se află în partea de jos a camerei.

Tehnica de lucru. Pentru stabilirea temperaturii optime a aerului de uscare am urmărit pe 2 probe, influenţa acestui factor prin determinarea conţinutului de acid ascorbic în cele două extracte obţinute.

Tabelul I

Număr probă	Temperatura aerului de intrare	Temperatura aerului de ieşire	Conţinutul % în acid ascorbic al extractelor uscate
1.	130°–135°	90°	2 237 mg
2.	115°–120°	80°	2 952 mg

Din rezultatele obţinute se poate constata, că temperatura optimă de uscare în exemplul studiat este de 115° — 120° pentru aerul care intră în atomizor şi 80° pentru aerul care iese din atomizor ; diferenţa de numai 10° face ca conţinutul în acid ascorbic al produsului obţinut să crească cu 715 mg la 100 g de produse.

Pentru obţinerea de extracte uscate prin atomizare a folosit diferite soluţii extractive obţinute din produse vegetale bogate în vitamina C. La aceste soluţii, înainte de a fi introduse în atomizor s-a determinat reziduul respectiv, repetîndu-se extracţia atunci cînd acesta a fost foarte mic, precum şi conţinutul acidului ascorbic.

Aceste soluţii extractive introduse în atomizor au fost într-un timp scurt transformate în pulberi, care colectate în camera de jos au fost scoase şi introduse în recipiente de sticlă cu închidere ermetică. Prin determinarea conţinutului de acid ascorbic la preparare şi în timp s-a putut urmări stabilitatea acestor produse.

Din datele cuprinse în tabelul II rezultă că :

Tabelul II

Nr. crt.	Felul soluției extractive	Reziduu %	Mg acid ascorbic % în :		Caractere ale extractului
			Soluție extractivă	Extract uscat	
1	Soluție extractivă din frunze de *Rhamnus frangula*	3,25	2320	5640	Pulbere alb-gălbuie cu gust acru
2	Soluție extractivă din frunze de *Cochlearia armoracia L.*	4,36	1232	2952	Pulbere cafenie, gust acru
3	Soluție extractivă din fructele de *Zizyphus jujuba*	2,9	118	3639	Pulbere gălbuie, gust plăcut acrișor
4	Soluție extractivă din pericarpul fructului de *Jugulans regia*	3,5	338	3672	Pulbere galben-verzuie gust specific

— În toate cazurile se obțin extracte uscate sub formă de pulberi fine cu un conținut destul de ridicat în acid ascorbic (2 952 mg% — 5 640 mg%).

Pierderile în acid ascorbic la uscarea soluțiilor extractive respective variază între 5—25% ; aceste pierderi sînt condiționate în mare măsură de natura substanțelor balast care se extrag alături de vitamină.

Pierderile în acid ascorbic în cazul extractului obținut din soluția extractivă a pericarpului de fruct de nuc ating cele mai mari valori, acestea datorîndu-se prezenței hidrojuglonei existentă din abundență, în acest produs vegetal.

— Aceste extracte (pulberi) păstrate la rece timp de 12 luni nu au prezentat nici un fel de modificări atît în ceea ce privește aspectul, cît și în ceea ce privește conținutul în acid ascorbic.

CONCLUZII

1. Prin aplicarea procedeului de uscare prin atomizare la condiționarea produselor vegetale cu vitamina C am obținut pentru *prima dată* extracte uscate sub formă de pulberi.

2. Sub această formă am condiționat :

a) Soluția extractivă preparată din frunzele de *Rhamnus frangula L.* (crușin) și frunzele de *Cochlearia armoracia L.* (hrean) obținînd extracte ce conțin respectiv 5 640 mg și 2 952 mg acid ascorbic la 100 g extract.

b) Soluția extractivă preparată din sîmburii rămași după valorificarea părții cărnoase a fructelor de *Zizyphus jujuba Mill* obținînd un extract ce conține cca 3 639 mg acid ascorbic la 100 g extract.

c) Soluția extractivă preparată din pericarpul fructelor de *Jugulans regia L.* (nuc), produs vegetal a cărui condiționare prin alte mijloace nu a dat rezultate.

3) Uscarea prin atomizare reprezintă un procedeu simplu și economic, prin care se pot obține preparate cu vitamină C de calitate superioară atît din punct de vedere al aspectului, cît și al conservării.

BIBLIOGRAFIE

1. GRIGORESCU E. — Teză de dizertaţie, 1963, 328.
2. GUTI ISTRĂTESCU L. — *Farmacia (Buc.)*, 1967, 1, 27.
3. GUTI ISTRĂTESCU L. — Teză de dizertaţie, 1965, 242—252.
4. HELLE H. — *Pharm. Ind.*, 1962, 11, 552.
5. MORS PH. — U.S. 3,012, 942, Appl. Nov. 18, 1958 (din *Chem. Abstr.*, 1962, *56*, 6 480).
6. VICOLA F. G. — *Farmaco, Ed. prat.*, 1957, 12, 495.
7. NOTTER K. G., TAYER D. H., BREKKE E. J. — *Food. Tehnol.*, 1958, 12.
8. SAKAMATO Y. — Japan 7 185 (54), oct. 30 (din *Chem. Abstr.*, 1956, *50*, 3 674).
9. SHIGERU H. — Japan 5 883 (57), Aug. 3, (din *Chem. Abstr.*, 1958, *52*, 17, 562).
10. VERDERIO F. — *Farmaco Ed. prat.*, 1964, *19*, 311.

Articol intrat in redacţie la 9.V.1970.

Indicele de clasifciare · 615.32:615.356 C—012

RÉSUMÉ

Lucreţia Istrătesco-Guţi, Stan Baicu Niculae — LA MISE EN VALEUR DES PLANTES RICHES EN VITAMINE C, SOUS FORME D'EXTRAITS SECS (POUDRES EN VRAC)

En appliquant le procédé de séchage par atomisation pour le conditionnement des produits végétaux avec vitamine C, c'est la première fois qu'on a obtenu à partir des solutions extractives, qui ont été préparées des feuilles de *Rhamnus frangula L.*, des feuilles de *Cochlearia armoracia L.* (raifort), des fruits de *Zizyphus jujuba Mil.* et du péricarpe des fruits de *Juglans regia L.* (noyer) — des extraits secs sous forme de poudres, avec une teneur assez élevée en acide ascorbique (2 952 mg⁰/₀ — 5 640 mg⁰/₀).

Ces extraits conservés au froid pendant 12 mois n'ont présenté aucune modification de l'aspect ou de la teneur en acide ascorbique.

ZUSAMMENFASSUNG

Lucreţia Istrătescu-Guţi, Stan Baicu Niculae — VERWERTUNG DER AN VITAMIN C REICHEN PFLANZEN ALS TROCKENE EXTRAKTE (PULVER IN BEHÄLTERN)

Durch die Anwendung des Trockenvorganges durch Atomisierung bei Pflanzen mit Vitamin C, erhielt man zum erstenmal aus den Extraktionslösungen welche aus den Blättern von *Rhamnus frangula L.*, von *Cochlearia armoracia L.* (Kren), aus den Blättern und Früchten von *Zizyphus jujuba Mill*, dem Kerngehaus der Früchte von *Juglana regia L.* (Nuss) trockene Extrakte, unter Pulverform und mit ziemlich hohem Ascorbinsäuregehalt (2 952 mg⁰/₀ — 5 640 mg⁰/₀).

Diese Extrakte wurden im Kalten 12 Monate bewahrt und zeigten keine Veränderungen im Aussehen oder Gehalt der Ascorbinsäure.

SUMMARY

Lucreţia Istrătescu-Guţi, Stan Baicu Niculae — VALORIFICATION OF PLANTS WITH HIGH VITAMIN C CONTENTS UNDER THE FORM OF DRY EXTRACTS (BULK POWDER)

By the application of the atomization drying procedure to the conditioning of vegetables with a high content of vitamin C a dry extract was obtained for the first time from extractive solutions prepared from the leafs of *Rhamnus frangula L.*, the fruits of *Zizyphus jujuba Mill.*, the leafs of *Cochlearia armoracia L.* and the fruits of

Juglans regia L., These dry extracts have a high content in vitamin C (between 2,952 and 5,640 g‰). These extracts stored in the cold for a duration 12 months did not display any changes of their aspect or in the vitamin C contents.

РЕЗЮМЕ

Лукреция Истратеску-Гуцu, Стан Байку—Николае — ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСТЕНИЙ С БОГАТЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ВИТАМИНА С В ФОРМЕ СУХИХ ВЫТЯЖЕК (ОБЩИЙ ПОРОШОК)

Для использования метода высушивания при помощи атомизации при кондиционировании растительных препаратов, содержащих витамин С впервые были получены из экстрактивных растворов препараты из листьев *Rhamnus frangula L.* (крушина), из листьев *Cochlearia armoracia L.* (хрен), а также из плодов *Zizyphus jujuba Mill.* и из околоплодника фруктов *Juglans regia L.* (ореха) — сухие вытяжки в форме порошка с достаточно большим содержанием аксорбиновой кислоты (2952 мг % — 5640 мг %).

Эти вытяжки, сохраняемые на холоду в течение 12 месяцев, не представляли никаких изменйени с точки зрения их картины или же содержания аскорбиновой кислоты.

REFERATE

INFLUENȚA STROFANTINEI ASUPRA CONȚINUTULUI DE GLICOGEN ȘI A ÎNCORPORĂRII DE P^{32} ÎN MIOCARDUL ȘOBOLANILOR ÎN PERIOADELE PRECOCE DE DEZVOLTARE A ORGANISMULUI LOR, **A. P. Viktorov**, Farmakol. i toksilol., 1972, 1, 36.

Experiențele au fost făcute pe pui de șobolan comuni și ai liniei Wistar, avînd vîrsta de 7, 14, 30 și 60 de zile, de ambele sexe precum și pe șobolani adulți de sex masculin. Conținutul de glicogen din miocard a fost determinat prin metoda Carrol și colab. (1956). Încorporarea de fosfor radioactiv a fost studiată în urma injectării intraabdominale a soluției apoase de bifosfat de sodiu acid ($Na_2HP^{32}O_4$), posedînd o radioactivitate de 5 mkcurie. Animalele au fost sacrificate după 24 de ore de la administrarea de P^{32}, determinîndu-se radioactivitatea din omogenatul de miocard. Strofantina K a fost injectată subcutanat în doza de 0,1 mg/100 gramcorp și respectiv de 1 mg/100 gramcorp. Animalele au fost sacrificate după 40 min. de la injectarea strofantinei. În doza de 0,1 mg/100 gramcorp strofantina nu a modificat conținutul glicogenului din miocard la animalele avînd vîrsta de 7 zile. La animalele de vîrstă mai mare, s-a observat în schimb creșterea conținutului de glicogen. În doza de 1 mg/100 gramcorp, strofantina a provocat scăderea conținutului de glicogen la toate grupele de vîrstă. În doză de 0,1 mg/100 gramcorp strofantina nu a exercitat nici o influență asupra încorporării în miocard a fosforului radioactiv la animalele experimentale indiferent de vîrsta lor. În doză de 1 mg/100 gramcorp, de asemenea, nu a fost observată nici o influență în această direcție la puii de șobolan avînd vîrsta de 7 zile. La puii mai mari ca și la șobolanii adulți, s-a observat însă o intensificare a încorporării de izotop radioactiv.

B. Ivașcu

INFLUENȚA MEDICAMENTELOR ANTIINFLAMATOARE, NESTEROIDE, ASUPRA PERMEABILITĂȚII PERETELUI VASCULAR ȘI MEMBRANELOR CELULARE, **F. P. Trinus, N. A. Mohort**, Farmakol. i toksikol., 1972, 1, 60.

Mecanismul influenței medicamentelor antiinflamatoare nesteroide asupra permeabilității vasculare și a membranelor celulare încă nu este bine studiat. Din această cauză, autorii articolului și-au propus să studieze acțiunea antiexudativă a derivaților acidului antranilic (metenaminat de sodiu), ai acidului salicilic (salicilat de sodiu) și pirazolonului (butadion).

Experienţele au fost făcute atît *in vitro* cît şi pe şoareci albi. Permeabilitatea peretelui vascular a fost studiată prin metoda curentă constînd în injectarea intravenoasă a albastrului Ewans. Cu 30 de minute înainte de injectarea colorantului, s-a injectat intraabdominal doza de 15 mg/kilocorp de metenaminat de sodiu, respectiv de 65 mg/kilocorp de salicilat de sodiu sau de 25 mg/kilocorp de butadion. Colorantul (soluţia 0,5%), a fost injectat în doza de 0,1 ml/şoarece, iar pe o regiune depilată a peretelui abdominal s-a aplicat xilolil în doză de 0,05 ml. S-a apreciat viteza apariţiei coloraţiei tegumentului şi intensitatea acesteia. Capacitatea medicamentelor studiate de a stabiliza membrana celulară, a fost studiată pe eritrocite de iepure, după metoda Inglot şi Wolna (1968). În sfîrşit, s-a cercetat efectul preparatelor asupra activităţii hialuronidazei (capacitatea lor de a inhiba dezvoltarea edemului plantar, după injectarea subplantară a soluţiei de hialuronidază 0,25% în doză de 0,1 ml). În urma studiului făcut, s-a ajuns la concluzia că acţiunea antiexudativă a metenaminatului de sodiu şi a butadionului, se poate corela în anumită măsură cu capacitatea acestor preparate de a reduce permeabilitatea membranelor celulare precum şi cu capacitatea lor de a stabiliza membrana prin liză, prevenind în felul acesta eliminarea din celule a diferitelor proteaze, care participă la dezvoltarea reacţiei inflamatorii.

Efectul antiexudativ mai redus al derivaţilor acidului salicilic, se datoreşte faptului că aceştia nu posedă capacitatea de stabilizare a membranelor. În sfîrşit, s-a precizat că preparatele în cauză sînt capabile să inhibe procesele legate de depolimerizarea substanţei intercelulare, astfel prevenind substratul de acţiunea enzimelor.

B. Ivaşcu

Contribuții la studiul analitic al rifampicinei

Nota III. Comportarea rifampicinei față de ionii Fe^{3+} și Al^{3+} din cloruri

Paraschiva Bârză

Facultatea de farmacie București

REZUMAT *Clorura de fier (III), în anumite condiții, oxidează total rifampicina la forma chinonică. Clorura de aluminiu dă cu rifampicina un complex solubil roșu-vișiniu. În lucrare se descriu amănunțit aceste reacții.*

Rifampicina	*Aluminium*
Ioni	*Cloruri*
Fier	*Reacție*

În legătură cu reactivitatea rifampicinei față de ionul Fe^{3+}, literatura de specialitate indică o reacție între rifampicină și $Fe(NO_3)_3$ în mediu puternic acid, din care rezultă un produs colorat în roz-roșu, care se poate extrage cu cloroform (1). În cercetările noastre s-a studiat reactivitatea rifampicinei față de ionii Fe^{3+} și Al^{3+} din cloruri.

Așa cum s-a arătat în nota precedentă (2), ionul Fe^{3+} din clorură oxidează rifampicina la forma chinonică, iar ionul Al^{3+} din clorură dă cu rifampicina un complex solubil, roșu-vișiniu. În prezentul articol se va descrie mai amănunțit comportarea rifampicinei față de clorurile acestor ioni.

Tratînd soluția metanolică de rifampicină, cu soluție apoasă, proaspăt preparată, de clorură de fier (III) în exces, culoarea inițial portocalie a amestecului rezultat, virează în cîteva secunde spre brun-violaceu. Cromatografiind această soluție, se evidențiază numai spotul violet de rifampicinchinonă, chiar după numai cîteva minute de contact al reactanților. În mediu puternic acid, reacția este instantanee.

Dacă soluția se agită cu cloroform, rifampicinchinona formată se extrage total în stratul cloroformic. Spectrele de absorbție în U.V., în vizibil și în I.R. ale substanței extrase confirmă rezultatele obținute prin comatografie, cu privire la reacția care are loc. În fig. 1 se prezintă spectrul de absorbție în U.V. și vizibil al extractului cloroformic conținînd rifampicinchinona rezultată.

Examinînd această curbă spectrală, se observă că maximele din U.V. sînt puțin deplasate batocrom față de cele indicate în literatură pentru rifampicinchinonă (3), datorită influenței solventului. În domeniul vizibil, poziția maximei de absorbție corespunde celei indicată în literatură. În soluție hidrometanolică, în prezența excesului de $FeCl_3$, curba spectrală are un aspect net diferit, datorită absorbției puternice a sării de fer (III).

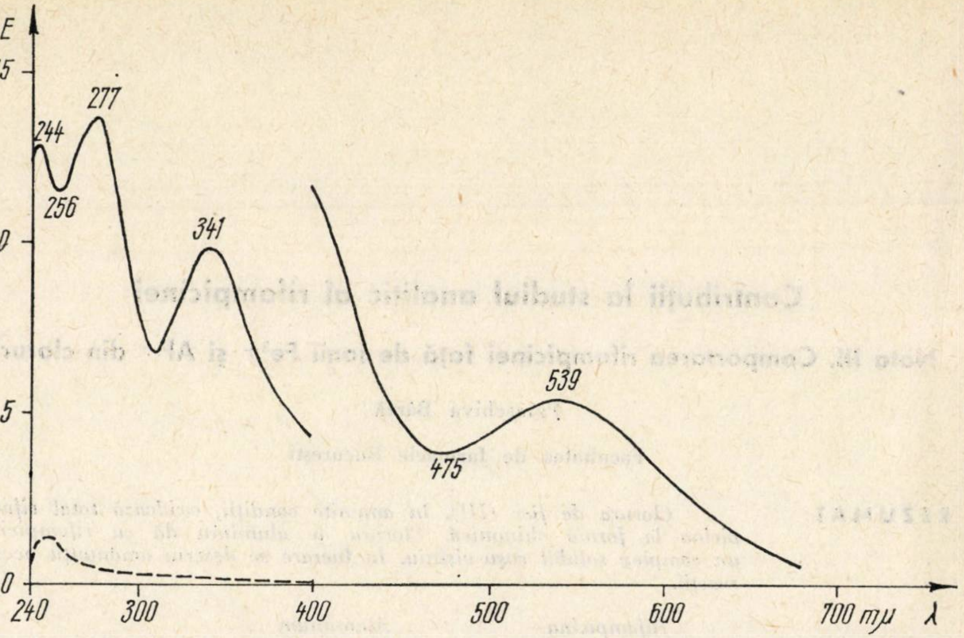


Fig. 1. — Spectrul de absorbție în U.V. și vizibil al extractului cloroformic conținînd rifampicinchinona formată în reacția dintre rifampicină și $FeCl_3$ în exces. Linia punctată reprezintă spectrul cloroformului saturat cu soluția apoasă de $FeCl_3$.

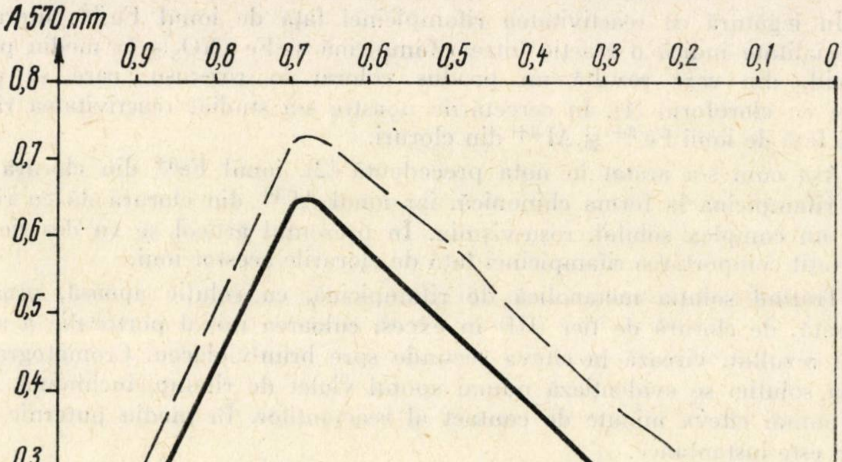


Fig. 2. — Curba Jobb pentru determinarea raportului de reacție dintre rifampicină și $FeCl_3$.

Determinînd spectrofotometric raportul de reacţie dintre $FeCl_3$ şi rifampicină, prin metoda variaţiilor continue a lui Jobb (4,5), se obţine valoarea 2 $FeCl_3$: 1 rifampicină, valoare care confirmă datele de mai sus privind natura reacţiei care are loc. Datele spectrale obţinute sînt prezentate în tabelul I, iar curba Jobb este dată în fig. 2. Pentru determinarea raportului de reacţie s-a măsurat absorbanţa soluţiilor la 570 nm, lungime de undă la care absorbanţa rifampicinei este neglijabilă, iar a rifampicinchinonei este destul de accentuată, folosind soluţii m/1 000 de $FeCl_3$ şi de rifampicină, în fracţii molare (X) variabile în sens invers.

Spectrul de absorbţie în I.R. al extractului cloroformic conţinînd produsul de reacţie menţionat, după evaporarea solventului, este prezentat în fig. 3.

Tabelul

Proba nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ml rif. m/1 000	—	1	2	3	3,33	4	5	6	7	8	9	10
ml $FeCl_3$ m/1 000	10	9	8	7	6,66	6	5	4	3	2	1	—
A_{570} mm	0,04	0,25	0,48	0,71	0,72	0,66	0,60	0,48	0,39	0,32	0,21	0,18

Dacă la soluţia hidrometanolică, brun-violacee, se adaugă reactivi care precipită sau complexează ionul Fe^{3+} (Na_2HPO_4, complexonă III etc.) oxidarea rifampicinei este retrogradată, ca urmare a scăderii valorii raportului concentraţiilor ionilor Fe^{3+} şi Fe^{2+} în sistem, cu crearea unui potenţial redox care determină reducerea rifampicinochinonei la rifampicină, aşa cum s-a arătat şi în cazul ionului Cu^{2+}. Prezenţa rifampicinei în soluţie a fost dovedită cromatografic.

După cum s-a arătat mai sus, în anumite condiţii, reacţia este totală. Încercînd dozarea excesului de ioni Fe^{3+} prin metoda iodometrică (6), rezultatele indică tot un raport de reacţie de 2 Fe^{3+} : 1 rifampicină, fapt care confirmă datele obţinute pe cale spectrală.

În cele ce urmează, se expun, pe scurt, observaţiile referitoare la comportarea rifampicinei faţă de ionul Al^{3+}. Tratînd o soluţie metanolică de rifampicină, de culoare portocalie, cu o soluţie apoasă de clorură de aluminiu, apare, după 10—15 s., o coloraţie roşie-vişinie frumoasă, foarte stabilă la temperatura camerei în mediul de reacţie, precum şi în prezenţa acidului ascorbic 0,2%. Reacţia se produce şi dacă se porneşte de la soluţie de rifampicină ce conţine acid ascorbic drept stabilizant.

Compusul roşu este desigur un complex al aluminiului cu rifampicina, în care Al^{3+} se leagă de cel puţin una din grupările OH din nucleul naftohidrochinonic al rifampicinei.

Cromatografiind soluţia roşie pe silicagel G, sau pe oxid de aluminiu G, folosind pentru developare sistemul cloroform — etanol (2 : 1), solventul şi adsorbantul descompun complexul, aşa încît se evidenţiază numai spotul corespunzător rifampicinei şi uneori, vag, cel corespunzător rifampicinchinonei. De multe ori, substanţa roşie este descompusă chiar de adsorbant, dacă placa nu se introduce imediat în sistemul de solvenţi de developare.

Cromatografiind aceeaşi soluţie pe plăci de celuloză, cu sistemul de solvenţi cloroform-metanol (7 : 3), alături de soluţia de rifampicină şi de cea

de clorură de aluminiu, absorbantul nu descompune complexul, dar solventul îl descompune lent. Pulverizînd o soluție de aluminonă peste placa developată, la proba cu clorura de aluminiu apare o urmă roșie pe o distanță mică de la start, iar la proba cu complexul roșu — care s-a descompus total în timpul developării — apare urma roșie pînă aproape de frontul solventului, rifampicina rezultată din descompunere migrînd pînă la front. Aceste observații demonstrează prezența ionului Al^{3+} în constituția produsului roșu, produs care a migrat înainte de a se descompune, pe o distanță mult mai mare decît clorura de aluminiu.

Rifamicina SV sodică și rifampicinchinona nu dau reacție cu clorura de aluminiu. O probă ce conține și rifampicinchinonă se tratează cu acid ascorbic, pentru a reduce chinona la forma hidrochinonică, apoi se tratează cu clorură de aluminiu, cînd apare colorația caracteristică.

Dacă la soluția roșie de complex se adaugă apă oxidenată 1%, clorură ferică, sau alt agent oxidant, se formează imediat rifampicinchinona violetă. Întrucît în prezența apei oxigenate, în această concentrație, rifampicina este stabilă, se poate admite că sarea de aluminiu catalizează oxidarea rifampicinei de către apa oxigenată, aceasta din urmă atacînd mai ușor molecula complexului (legătura Al—O), decît molecula de rifampicină (legătura O—H).

În vederea urmăririi influenței anionului sării de aluminiu asupra mersului reacției, s-a folosit $AlK(SO_4)_2$ și $Al_2(SO_4)_3$ în loc de $AlCl_3$. S-a constatat că dintre cele 3 săruri, numai clorura poate servi ca reactiv de culoare pentru identificarea rifampicinei, celelalte 2 neproducînd schimbări nete asupra soluției acesteia. Pentru identificarea antibioticului conținut în urină, este necesară extracția prealabilă a lui. Extracția s-a efectuat cu sistemul de solvenți butanol-hexan (4 : 1) saturat cu tampon fosfat cu pH 7,38 (3).

Efectuînd spectrul de absorbție în U.V. și vizibil al complexului rifampicinei cu aluminiu, în sistemul de solvenți metanol-apă-butanol-hexan (19 : 1 : 4 : 1), alura curbei este cea prezentată în fig. 4.

Utilizînd solvenți diferiți pentru efectuarea spectrelor se observă că în domeniul U.V. pozițiile maximelor de absorbție se mențin aceleași, pe cînd în vizibil, poziția se schimbă în funcție

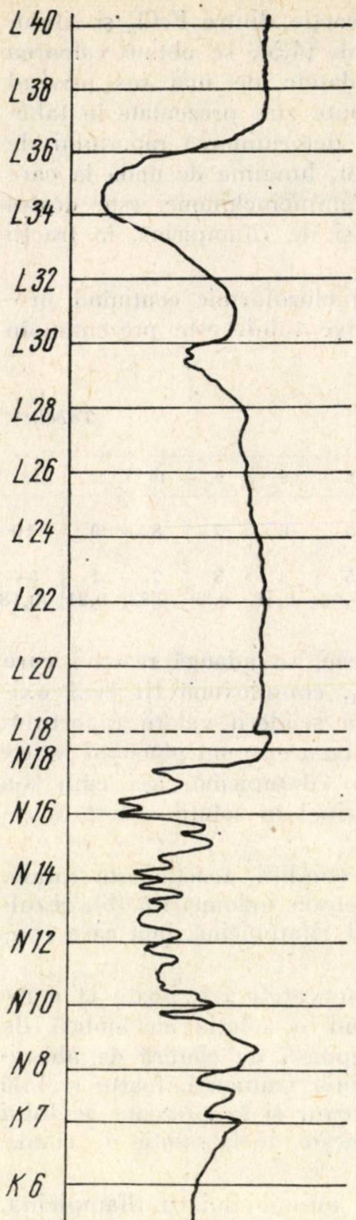


Fig. 3. — Spectrul de absorbție în I.R. al produsului de reacție dintre rifampicină și $FeCl_3$, efectuat prin metoda dispersării în KBr, după extragerea cu cloroform și evaporarea solventului.

de solvent. Cind se foloseşte ca solvent apă-etanol (5 : 1), maxima din vizibil se situează la 487 nm, aproape de poziţia maximei din spectrul rifampicinei. În solvent metanol-apă (1 : 1), maxima se situează la 498 nm, iar în metanol-apă (2 : 1) la 500 nm. În metanol, sau în metanol-apă (49 : 1) poziţia maximei este la 507 nm., ca şi în metanol-apă-butanol-hexan (19 : 1 : 4 : 1).

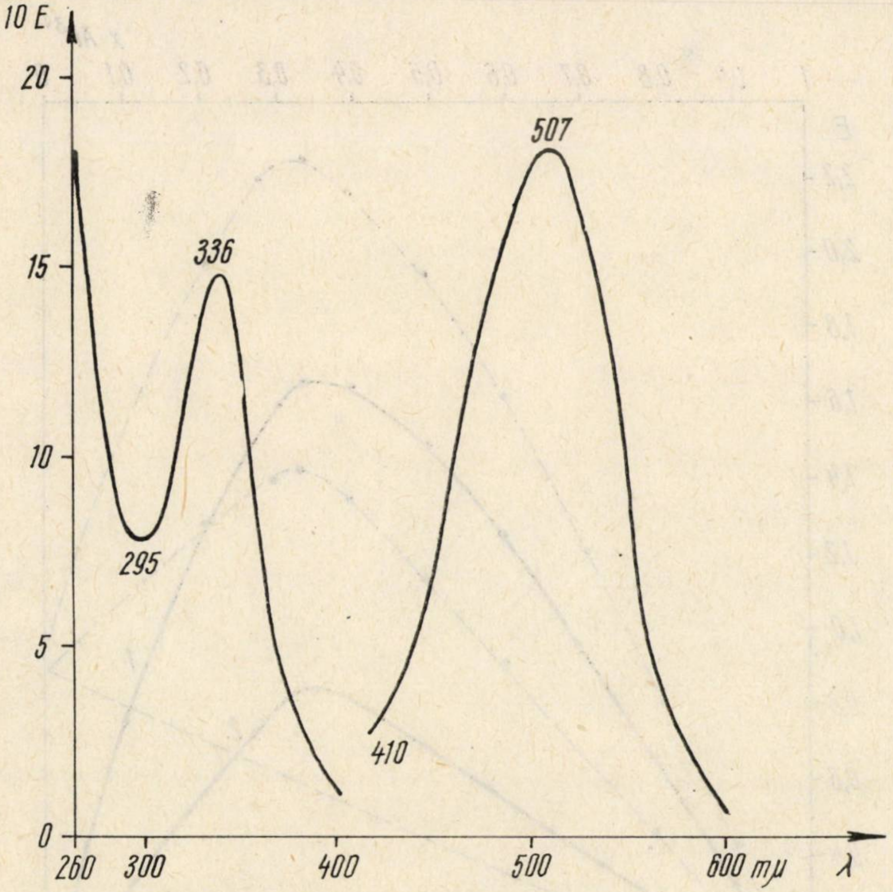


Fig. 4. — Spectrul de absorbţie în U.V. şi vizibil al produsului de reacţie dintre rifampicină şi $AlCl_3$, în solvent metanol-apă-butanol-hexan (19:1:4:1).

Schimbarea proporţiei de apă din solvent schimbă şi culoarea soluţiei, aceasta fiind roşie-portocalie în apă şi roşie-vişinie în metanol-apă (49 : 1), sau în metanol-apă-butanol-hexan (19 : 1 : 4 : 1). Într-o soluţie concentrată de complex în solvent apă-etanol (5 : 1), coloraţia este asemănătoare cu a soluţiei de rifampicină de aceeaşi concentraţie iniţială, dar în strat subţire, prima soluţie apare roz, iar a doua portocalie. O soluţie roz-portocalie a complexului cu aluminiu în apă îşi menţine culoarea aproape neschimbată pînă a doua zi, la temperatura camerei şi în prezenţa aerului, pe cînd o soluţie cu aceeaşi concentraţie de rifampicină, în aceleaşi condiţii, devine brun-violacee; rezultă că stabilitatea compusului cu aluminiu în soluţie apoasă este mult mai mare decît a rifampicinei în acelaşi mediu. Acelaşi lucru se constată, dacă se măsoară

absorbanţa maximă a unei soluţii apoase de rifampicină şi a unei soluţii de complex la diferite intervale de timp.

Reactivii care pot bloca ionul Al^{3+}, prin precipitare sau complexare (Na_2HPO_4, NH_4OH, complexonă III etc.), descompun complexul, reconstituind molecula de rifampicină. Complexul este, de asemenea, descompus atît

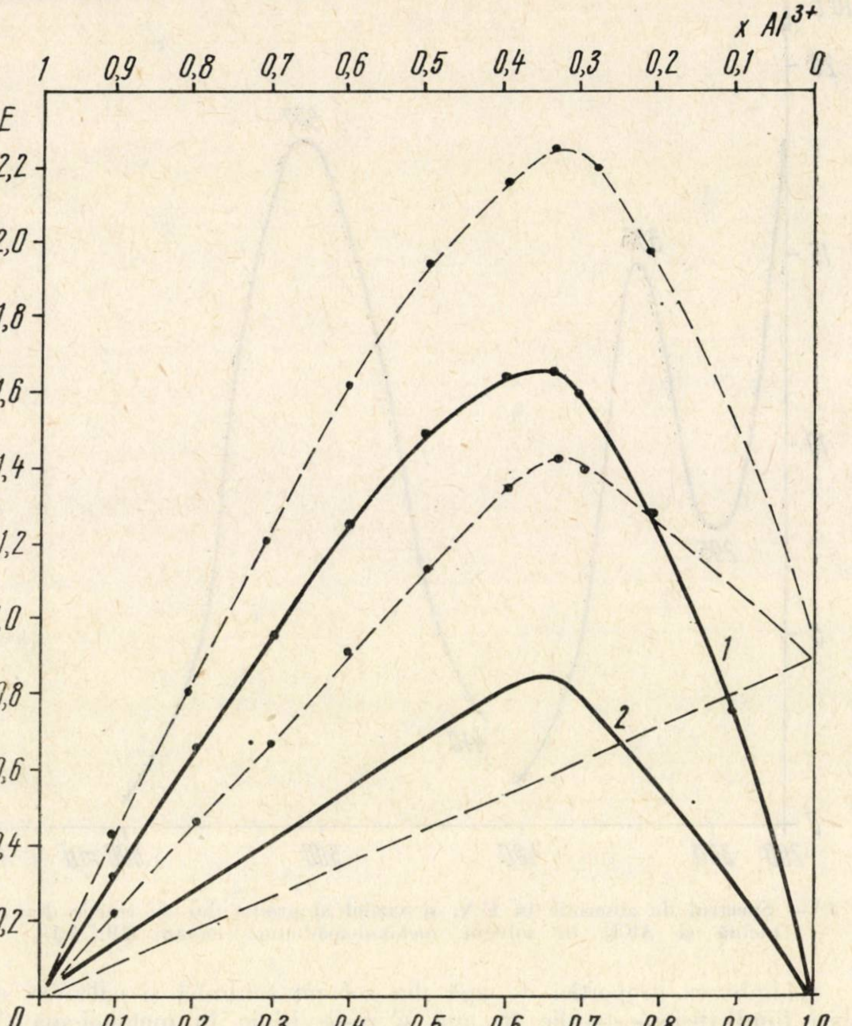


Fig. 5. — Curbele Jobb reprezentînd variaţia absorbanţei complexului Al (rifampicină)$_2$ la 507 nm cu fracţia molară X a reactivilor (1-pentru concentraţii de $AlCl_3$ şi rifampicină de 10^{-3} m; 2 — pentru concentraţii de 0,5—10^{-3} m).

în mediu acid (pH 2—3), cît şi în mediu alcalin. Totodată, prezenţa solvenţilor organici nemiscibili sau parţial miscibili cu apa, care dizolvă foarte bine rifampicina, cum sînt : acetatul de etil, acetatul de amil, acetilacetona, alcoolul octilic, benzenul, ciclohexanolul, cloroformul, tetraclorura de carbon etc.,

precum şi unii solvenţi organici miscibili cu apa, cum sînt : alcoolul benzilic, alcoolul izopropilic, dioxanul, metiletilcetona, piridina etc., influenţează negativ mersul reacţiei de complexare. Dacă solvenţii menţionaţi se adaugă după formarea complexului, reacţia este retrogradată parţial sau total, reconstituindu-se molecula de rifampicină, care se oxidează ulterior la rifampicinchinonă, sau este supusă altor transformări, sub influenţa mediului creat.

Absorbanţa la 507 nm a soluţiei conţinînd complexul aluminiului cu rifampicina respectă legea Beer pe un domeniu de concentraţii de aproximativ 30—150 γ/ml, atît în sistemul de solvenţi metanol-apă (49 : 1), cît şi în sistemul metanol-apă-butanol-hexan (19 : 1 : 4 : 1).

Absorbtivitatea compusului este de 160 pentru $a^{1\%}_{1cm}$, respectiv de 0,0160 pentru $a^{1\gamma/ml}_{1cm}$, în ambii solvenţi menţionaţi. Din datele experimentale cuprinse în tabelul II, rezultă respectarea legii Beer, precum şi valoarea menţionată mai sus pentru absorbanţă.

Raportul de combinare, determinat prin metoda variaţiilor continue a lui Jobb (5), s-a găsit de 2 rifampicină : 1 Al^{3+}.

Valoarea constantei aparente de stabilitate, în sistemul de solvenţi apă-metanol (1: 1), determinată prin aceeaşi metodă, folosind concentraţii izomolare de reactivi, s-a găsit de $3{,}42 \cdot 10^{8}$.

Tabelul II

Sistemul apă-metanol (1 : 49)			Sistemul metanol-apă-butanol-hexan (19 : 1 : 4 : 1)		
Proba nr.	Concentraţie rifampicină /ml	Absorbanţa la 507 nm	Proba nr.	Concentraţia rifampicină /ml	Absorbanţa la 507 nm
1.	31,64	0,50	1.	18,55	0,30
2.	66,78	1,06	2.	27,83	0,44
3.	89,04	1,44	3.	37,10	0,60
4.	111,30	1,79	4.	46,38	0,74
5.	133,56	2,12	5.	74,21	1,22
6.	155,82	2,49	6.	92,76	1,50

Datele experimentale care au condus la valorile menţionate mai sus pentru raportul de combinare şi pentru constanta aparentă de stabilitate sînt cuprinse în tabelele III, IV şi reprezentate grafic în fig. 5.

Tabelul III

Proba nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ml rifampicină m/1 000	—	1	2	3	4	5	6	6,66	7	8	9	10
ml $AlCl_3$ m/1 000	10	9	8	7	6	5	4	3,33	3	2	1	—
A_{507} nm	0	0,457	0,826	1,213	1,605	1,93	2,14	2,232	2,220	1,92	1,582	0,884

Tabelul IV

Proba nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ml rifampicină m/2 000	—	1	2	3	4	5	6	6,66	7	8	9	10
ml $AlCl_3$ m/2 000	10	9	8	7	6	5	4	3,33	3	2	1	--
A_{507} nm	0	0,223	0,457	0,642	0,882	1,125	1,345	1,425	1,390	1.265	1,025	0,885

Faptul că absorbţia complexului la 507 nm urmează legea Beer permite ca reacţia de formare a acestuia să stea la baza unei metode de determinare spectrofotometrică a rifampicinei. Dozarea rifampicinei pe baza acestei reacţii va face obiectul unei note ulterioare.

BIBLIOGRAFIE

1. BÂRZĂ P. — Contribuţii la studiul analitic al rifampicinei, Nota II, Farmacia, Bucureşti, va apare.
2. EIDUS L., HARNANANSINGH A. — *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1969, 100. 738, 9.
3. MAGGI N., PASQUALUCCI C. R., BALLOTTA R., SENSI P. — *Chemotherapia, 11*, 285, 92, 1966.
4. JOBB P. — *Ann. Chim.*, 1928, 9, 10, 113.
5. ROSSOTTI F. C. J., HAZEL ROSSOTTI — The Determination of Stability Constants, McGraw-Hill Book Company Inc., New York—Toronto—London, 1961.
6. LITIANU C. — Chimie analitică cantitativă, Volumetrie, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1964.

Articol intrat în redacţie 19.X.1971.

Indice de clasificare : 615.779.93 Rifampicina — 014.3

RÉSUMÉ

Paraschiva Bârză — CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE ANALYTIQUE DE LA RIFAMPICINE. NOTE III. LE COMPORTEMENT DE LA RIFAMPICINE VIS-À-VIS DES IONS Fe^{3+} et Al^{3+} CONTENUS DANS LES CHLORURES

Le chlorure de fer, dans certaines conditions, oxyde totalement la rifampicine à la forme quinonique. Le chlorure d'aluminium donne avec la rifampicine un complexe soluble rouge foncé. Dans le travail on décrit minutieusement ces réactions.

ZUSAMMENFASSUNG

Paraschiva Bârză — BEITRÄGE ZUR ANALYTISCHEN UNTERSUCHUNG DES RIFAMPIZINS. III. MITTEILUNG. DAS VERHALTEN DES RIFAMPIZINS GEGENÜBER Fe^{3+} UND Al^{3+} IONEN AUS CHLORIDEN

Eisenchlorid (III) oxydiert unter bestimmten Bedingungen das Rifampizin vollkommen bis zur Chinonform. Aluminiumchlorid bildet mit Rifampizin einen rot-violetten löslichen Komplex. Diese Reaktionen werden in der Arbeit ausführlich beschrieben.

SUMMARY

Paraschiva Bârză — CONTRIBUTIONS TO THE ANALYTIC STUDY OF RIFAMPICINE. NOTE III. BEHAVIOUR OF RIFAMPICINE IN THE PRESENCE OF Fe^{3+} AND Al^{3+} IONS FROM CHLORIDES

Ferric (III) chloride, in certain determined conditions, can induce total oxidation of rifampicine to the quinone form Aluminium chloride forms with rifampicine a soluble, cherryred complex. These reactions are described in detail in the present study.

РЕЗЮМЕ

Параскива Бырза — К ВОПРОСУ АНАЛИЗА ПРЕПАРАТА РИФАМПИЦИНА. СООБЩЕНИЕ III. АСПЕКТЫ РИФАМПИЦИНА В ОТНОШЕНИИ ИОНОВ Fe^{3+} и Al^{3+} СОДЕРЖАЩИХСЯ В ХЛОРИСТЫХ СОЛЯХ

Хлористое железо (III) в определенных условиях полностью окисляет Рифампицин в хиноновую форму. Хлористый алюминий с рифампицином дает растворимый красно-вишневого цвета комплекс. В статье подробно описываются эти реакции.

Contribuții la valorificarea cornului de secară indigen

Nota II. Studiul extracției totalului alcaloidic cu benzen

V. Mâșcov, Lellya Roșca

Lucrarea a fost efectuată la Fabrica de medicamente „Biofarm" (director ing. St. Manea)

REZUMAT *S-a studiat dinamica de extracție a alcaloizilor de tip polipeptidic din cornul de secară indigen, folosind ca solvent de extracție benzenul tehnic. S-au luat în considerație următorii parametrii .*

a) gradul de măcinare a plantei ;

b) pH-ul de alcalinizare, procentul de umiditate și timpul necesar pentru stabilizarea pH-ului plantei ;

c) timpul de extracție ;

d) raportul plantă solvent, respectiv raportul de solvent ;

e) numărul de extracții, respectiv contactul multiplu ;

f) verificarea parametrilor stabiliți la extracția în contra curent.

Pentru fiecare parametru s-au stabilit experimental valorile optime care au condus în final la realizarea unui randament de extracție de aproximativ 85% din alcaloizii dozați în plantă.

Se propune o schemă modificată de extracție în contracurent fără umectarea prealabilă a plantei cu solventul de extracție.

Din studiul efectuat rezultă că deși benzenul este un solvent destul de selectiv, prezintă inconvenientul că totalul alcaloidic avînd un coeficient mic de solubilitate, sînt necesare volume mari de benzen (29 părți de solvent la 1 parte plantă) pentru realizarea unui randament maxim de extracție de 85%.

Corn de secară — *Alcaloizi*
Benzolum — *Solvenți*
Extracte

Alcaloizii din secara cornută, obținuți sub formă de săruri sau ca total alcaloidic, ocupă un loc important în arsenalul terapeuticii umane prin acțiunea lor simpaticolitică și ocitocică specifică. Importanța lor se evidențiază atît prin abundența cercetărilor din ultimii 30—40 de ani, concretizate prin publicații și patente cu privire la prepararea lor, cît și a numărului de produse farmaceutice ce conțin alcaloizi naturali sau derivații lor de semisinteză.

În ceea ce privește izolarea lor, astăzi se poate vorbi despre obținerea alcaloizilor de tip lisergic din *Claviceps purpurea,* cultivată pe secară și alte graminee, din mediile de cultură artificiale pe care se dezvoltă sușe selecționate de *Claviceps paspali,* sau prin sinteza totală (15, 17).

Studiile intreprinse în țara noastră au condus la obținerea unor sușe de *Claviceps purpurea* de mare productivitate, care furnizează un corn de secară de tip ergotoxinic sau ergotomic, cu un conținut de 0,4—0,6% alcaloizi totali, din care alcaloidul major reprezintă 60—80%. Din acest corn de secară indigen de tip ergotoxinic se obține în prezent un total alcaloidic comercializat, de către Fabrica de medicamente „Biofarm" sub denumirea de Ergoton.

Din studiul literaturii de specialitate, extracţia alcaloizilor din materialul vegetal se poate realiza cu solvenţi polari sau nepolari. În cazul extracţiei cu solvenţi organici nepolari (sau cu polaritate mică) se pot utiliza : eterul etilic (1, 6) sau amestec de eter-alcool (9), benzen (3, 11), toluen (5), tricloretilenă (4), cloroform sau dicloretan (8) clorură de etilen sau cloroform (10) ligroină (13). Extracţia cu solvenţi polari prevede folosirea apei acide ca atare (14) sau ca adaos de detergenţi (12), alcolii inferiori de diferite concentraţii (2, 10, 16) sau acetonă (7).

Privind în ansamblu metodele descrise în literatură şi avînd în vedere datele noastre experimentale, se pot face unele aprecieri asupra lor. Astfel extracţia cu solvenţi nepolari, în cazul folosirii unui material nedegresat, aduce în soluţia extractivă o cantitate apreciabilă de substanţe lipofile ceea ce creează unele dificultăţi tehnologice la fazele ulterioare de prelucrare şi purificare, concomitent cu micşorarea randamentelor finale. Dacă materia primară este supusă unei degresări prealabile, dependente de solventul de degresare folosit, o dată cu substanţele lipofile extrase sînt antrenate şi cantităţi variabile de alcaloizi, ceea ce, de asemenea, conduce la o scădere a randamentului de extracţie.

Referitor la extracţia alcaloizilor cu apă acidă, aceasta solubilizează concomitent cu alcaloizii şi o serie de substanţe hidrofile, care face ca separarea soluţiei extractive de reziduul vegetal să se realizeze cu dificultate. Extracţia plantei cu alcooli de diferite concentraţii sau acetonă prezintă inconvenientul că o dată cu alcaloizii sînt aduşi în soluţie substanţe lipofile şi coloranţi ce variază cu condiţiile de extracţie.

Pentru a elucida problema alegerii unui solvent convenabil, care să fie selectiv, cu o capacitate de dizolvare cît mai mare şi în acelaşi timp economic, ne-am propus efectuarea unui studiu sistematic de extracţie a totalului alcaloidic cu solvenţi nepolari sau polari uzuali. În prezenta lucrare ne vom referi la rezultatele experimentale obţinute la izolarea unui tablou de alcaloizi prin prelucrarea unui corn de secară indigen utilizînd benzenul de extracţie.

Pentru precizarea parametrilor optimi de extracţie toate experienţele s-au efectuat pe un material nedegresat, a cărui compoziţie procentuală în mărimea particulelor măcinate a fost standardizată, aceasta fiind în concordanţă cu compoziţia medie a plantei măcinate în condiţii industriale. Existenţa materialului vegetal s-a făcut în condiţii dinamice, ca fiind superioară comparativ cu extracţia statică. Valorile cantitative s-au determinat prin cromatografia pe strat subţire, utilizînd ca suport silicagelul şi dozarea ulterioară spektrocoloritmică a alcaloizilor cu reacţia Van Urk. Citarea extincţiilor s-a făcut la lungimea de undă de 570 nm şi s-a raportat faţă de o curbă etalonată cu tartrat de ergotamină Merck.

În studiul nostru s-au urmărit factorii care pot influenţa dinamica de extracţie dată de formula lui Fick :

$$d_m = K \cdot d_s \frac{d_0}{d_x} \cdot d_t$$

în care:

d_m = solubilitatea substanţei active

d_s = suprafaţa de contact a suportului solid

d_t = timpul de difuziune

$\frac{d_c}{d_x}$ = gradientul de concentraţie

K = coeficientul de proporţionalitate

Pe lîngă aceşti factori s-au mai urmărit influenţa pH-ului asupra mediului de extracţie, gradul şi timpul de umectare al plantei cu soluţia alcalină.

Mărimea suprafeţei de contact cu solventul de extracţie al materialului solid (gradul de măcinare al plantei) prezintă o deosebită importanţă în procesul de diviziune al alcaloizilor în mediul de extracţie. Astfel, efectuîndu-se experienţe paralele cu diferite grade de mărunţire a materialului vegetal, randamentele de extracţie au fost invers proporţionale cu mărimea particulelor. Variaţia randamentului de extracţie, în funcţie de gradul de mărunţire al plantei, este prezentată în fig. 1.

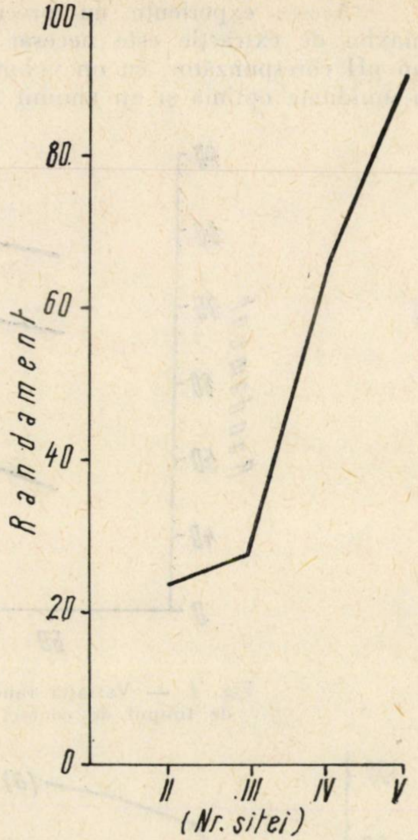


Fig. 1. — Variaţia randamentului de execuţie în funcţie de gradul de mărunţire a plantei.

Datele experimentale trecute în fig. 1 arată că, cu cît mărunţirea plantei are un grad de fineţe mai mare, cu atît randamentul de extracţie se apropie de cel teoretic. De aceea obţinerea unei pulberi cu un grad de măcinare uniform în condiţii industriale este destul de dificil de realizat, iar utilizarea unei pulberi prea fine produce dificultăţi tehnologice la extracţie, considerăm că o pulbere de secară ce trece prin sita IV (FR. VIII) corespunde satisfăcător din punct de vedere tehnologic pentru prelucrarea ei industrială.

Un alt factor care poate influenţa procesul de diviziune este valoarea pH-ului a mediului de extracţie cu benzen, studiul alcalinizării plantei a necesitat stabilirea unei formule de soluţie alcalină, gradul de umiditate comunicat materialului vegetal, precum şi timpul minim necesar pentru tamponarea acidităţii din plantă. Rezultatele acestor determinări sînt date în fig. 2 şi 3.

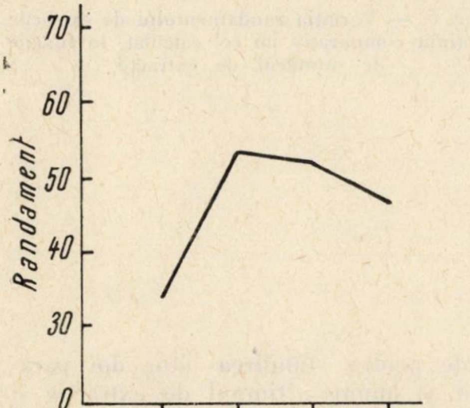


Fig. 2. — Variaţia randamentului de extracţie în funcţie de valoarea pH-ului.

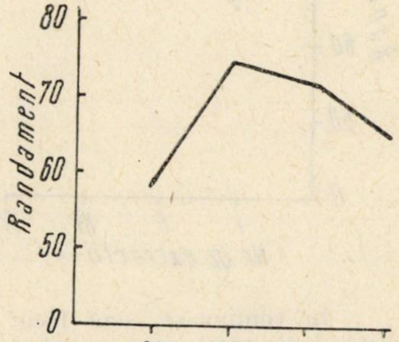


Fig. 3. — Variaţia randamentului de extracţie în funcţie de umiditate.

Aceste experienţe au precizat că pentru obţinerea unui randament maxim de extracţie este necesar ca materialul vegetal să fie tamponat de un pH corespunzător, cu un volum de soluţie alcalină care să confere plantei o umiditate optimă şi un anumit timp de umectare pentru stabilirea pH-ului.

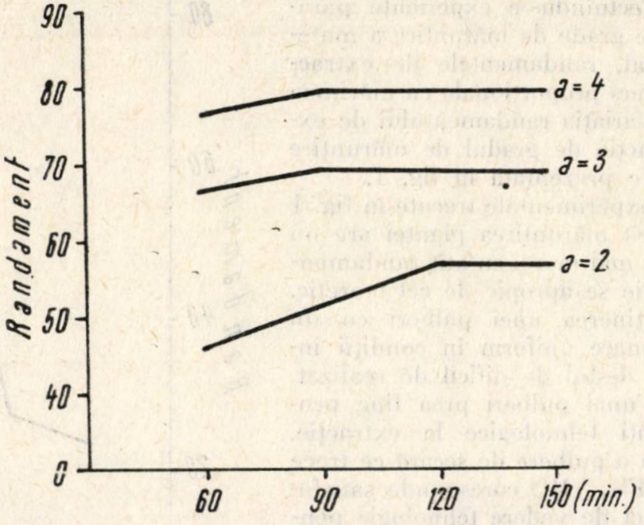


Fig. 4. — Variaţia randamentului de extracţie în funcţie de timpul de contact şi de randamentul solventului.

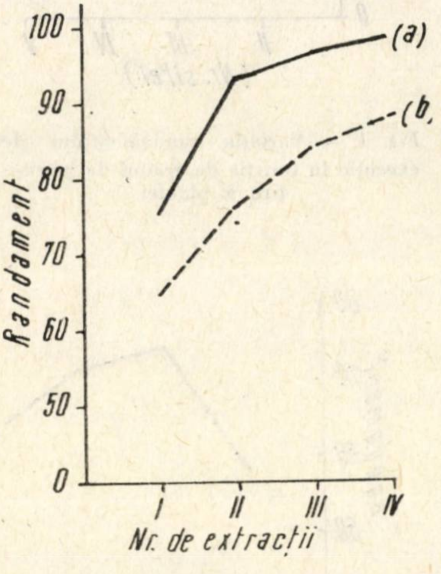
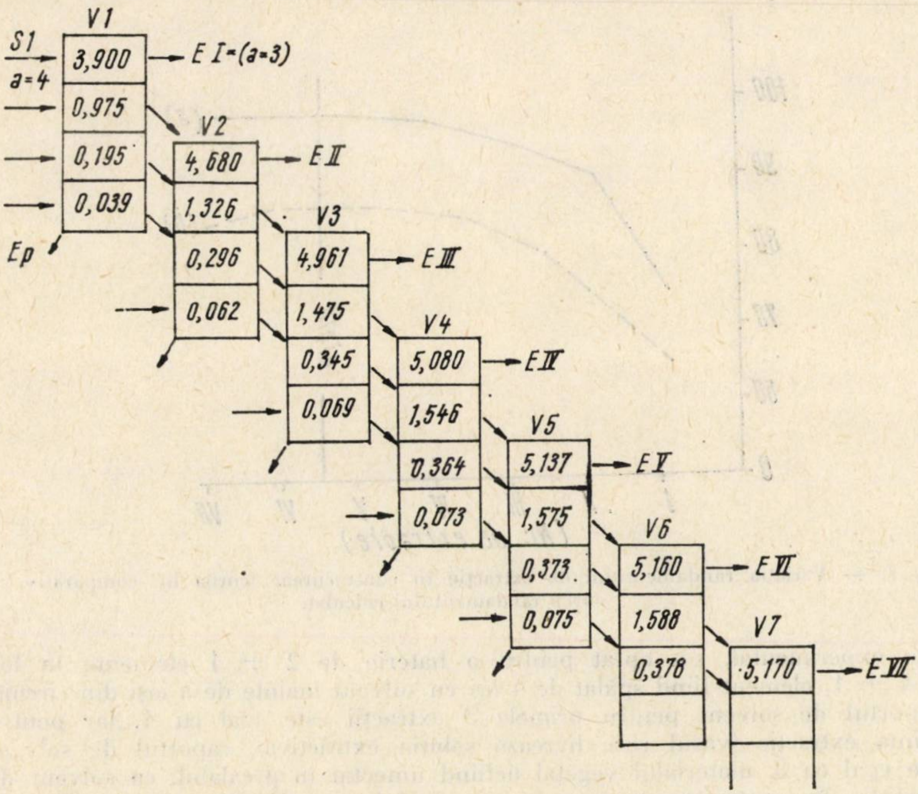


Fig. 5. — Variaţia randamentului de extracţie obţinut comparativ cu cel calculat, în funcţie de numărul de extracţii.

În continuare, s-au făcut experienţe pentru stabilirea altor doi parametri importanţi în procesul de extracţie şi anume : timpul de extracţie şi raportul de solvent. Stabilindu-se în prealabil că 1 parte plantă reţine 1,8 părţi solvent de extracţie, s-a efectuat epuizarea plantei alcalinizate cu diferite rapoarte de solvent, respectîndu-se pentru fiecare raport de solvent în parte aceeaşi timpi de extracţie. Rezultatele acestor determinări sînte date în fig. 4.

Datele experimentale obţinute ne-au permis să stabilim condiţiile optime pentru obţinerea unui randament maxim de extracţie pentru parametrii luaţi în consideraţie.

Pentru stabilirea gradului de epuizare al plantei, în vederea utilizării extracţiei în contracurent, s-a efectuat o extracţie repetată a materialului



Nr. extracţiei	Alcaloizi în baterie : g x 100		Randament din conţinut
	g/v	g% ml	
I	2,925	5,40	75,0
II	3,510	6,50	90,0
III	3,720	6,90	95,4
IV	3,810	7,00	97,7
V	3,853	7,10	98,8
VI	3,870	7,20	99,2
VII	3,870	7,20	99,2

Fig. 6. — Schema extracţiei în contracurent şi calculul teoretic al extracţiei.
a = raport de solvent; S_1 = solvent circulant; Ep = plantă epuizată; V_1 = nr. vasului din baterie; EI = nr. extractului.

vegetal cu parametrii stabiliţi din experienţele anterioare. Rezultatele obţinute sînt redate în fig. 5.

În condiţiile noastre de lucru s-a stabilit că după patru extracţii succesive se poate realiza un randament maxim de extracţie de 85%, ceea ce reprezintă aproximativ 10% mai puţin faţă de randamentul calculat. Aceleaşi calcule arată că numărul de elemente ale unei substanţe de extracţie în

contracurent trebuie să fie egal cu numărul de extracţii efectuat pe un vas (contact multiplu), pentru a obţine acelaşi randament de extracţie.

Verificarea datelor experimentale stabilite s-a efectuat pe extracţia plantei în contracurent. În acest scop pe baza calculelor efectuate, s-au produs mai multe scheme de extracţie în contracurent, care după ce au fost verifi-

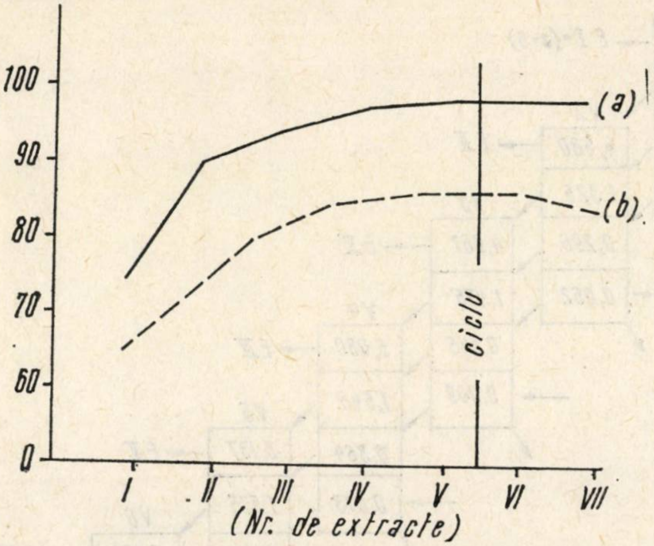


Fig. 7. — Variaţia randamentului de extracţie în contracurent (curba b), comparativ cu curba randamentului calculat.

cate experimental, s-a optat pentru o baterie de 2 + 1 elemente în loc de 4 + 1, element fiind spălat de 4 ori cu solvent înainte de a ieşi din circuit. Raportul de solvent pentru primele 3 extracţii este egal cu 4, iar pentru ultima extracţie (vasul care livrează soluţia extractivă), raportul de solvent este egal cu 3, materialul vegetal nefiind umectat în prealabil, cu solvent de extracţie în contracurent, precum şi calculul teoretic al randamentului de extracţie. Particularitatea acestei scheme constă în faptul că soluţia extractivă se scoate chiar din vasul 1 al bateriei şi nu din ultimul, aşa cum prevăd schemele clasice. Avantajul acestei scheme constă în următoarele :

1. Volumul soluţiei extractive obţinute este redus chiar în timpul extracţiei prin modificarea raportului de solvent de la 4 la 3.

2. Prin reducerea numărului de vase de la 4 la 2, a fost mărită ritmicitatea recoltării extractelor, astfel că prelucrarea lor se poate face într-un timp mai scurt.

3. Se obţine de la început un extract de benzen mai diluat în lipide, ceea ce face ca extracţia lichid-lichid să se efectueze în condiţii mai bune.

4. Rapiditatea prelucrării extractelor obţinute face ca pericolul de degradare al totalului alcaloidic să fie redus la minimum.

Verificîndu-se parametrii stabiliţi pe această schemă de extracţie, s-au obţinut rezultate consemnate în fig. 7.

Datele descrise în fig. 6 şi 7 arată că, începînd cu vasul 6 (extract VI), se obţine o concentraţie practic constantă în alcaloizi şi egală cu conţinutul în alcaloizi pentru raportul de solvent egal cu 3. Randamentul de extracţie este de aproximativ 85% din alcaloizii dozaţi în plantă.

CONCLUZII

1. S-a studiat dinamica de extracţie a alcaloizilor din corn de secară, folosind benzenul ca solvent.

2. S-au stabilit următoarele :

a) randamentul de extracţie variază invers proporţional cu gradul de mărunţire al plantei ;

b) s-au determinat : pH-ul optim de tamponare al plantei, gradul de umiditate al materialului vegetal, precum şi timpul necesar pentru stabilirea pH-ului ;

c) randamentul maxim de extracţie se obţine extrăgînd planta cu benzen, prin agitare, cu raport de solvent 4 în baterie şi cu raport 3 din vasul care determină soluţia extractivă ;

d) s-a stabilit că un număr de 4 extracţii succesive asigură epuizarea plantei în proporţie de 85% ; în aceste condiţii pentru 1 parte plantă sînt necesare 29 părţi benzen, fapt care atestă coeficientul mic de solubilitate al alcaloizilor de tip polipeptidic în acest solvent ;

e) extracţia materialului vegetal cu benzen în contracurent, s-a realizat după o schemă modificată (2 + 1 vase) iar prin utilizarea plantei neumectate, raportul de solvent se modifică de la 4 la 3 chiar în timpul procesului de extracţie.

În aceste condiţii, randamentul de extracţie al materialului vegetal — realizat — este de $85^0/_0$, începînd cu extractul VI (vasul 6), cînd concentraţia în alcaloizi a extractului devine constantă.

BIBLIOGRAFIE

1. BARGERR G., KARR H. J. — *J. Chem. Sec.* 1970, 91, 337.
2. BRZEZINSKI S., NAJMANOVICZ F. — *Farm. Pol.* 1957, 13, 68. C.A., 1958, 52, 4.107.
3. CINEGA E., FACLER S. — Memoriu de laborator, ICCF, 1958.
4. KUKZINSKI L., ZAWISKA T. — Memoriu de laborator, ICCF, 1958.
5. LERINEZ C., SZASZ K., BITTNER E. — *Pat. Hung.*, 1964, *151,* 784 C.A., 1965, 62, 8.947.
6. MASAHARU H. — *Fila Pharmacol. Jap.* 1955, *51,* 1, 48, C.A., 1955, 49, 16 341 a.
7. SCHIRUTSCHKE R., GRAWERT W. — *Pat. Gex.*, 1967, 1 240 871.
8. SKIBINSKI Z. — *Pat. Pol,* 1963, 47 405 ; C.A., 1964, *61,* 1 717.
9. SEMONSKY M., BERAN M. — *Pat. Czech,* 1956, 85 995 ; C.A., 1959, *52,* 1 560 c.
10. STELIAN A., SEHINSK H. — *Pat. Gex.,* 1955, 10 059 ; C.A., 1959, *52,* 14 987 i.
11. STEELL A., — *Helv. Chim. Acta,* 1945, *28,* 1 283.
12. TERIBIE A. M. — *Farmacognosia* (Madrid), 1958, 18, 167.
13. TERIBIE A. M. — *Farmacognosia* (Madrid), 1959, 19, 213. C.A., 1960, *54,* 6 030 h.
14. TROPP M., Ia., PELIŞENKE I. I., SINILOVA N. G. — *Med. Prom* 1963, 2, 19.
15. UHLER C. F., JACOBS A.W. — *J. Org. Chem.* 1945, 10, 76.

16. WICHLINSKI L. — *Dissert. Pharm*, 1962, 14 58 ; C.A., 1962, 57, 8 655 i.
17. WOODWARD B. R., KORFELD C. B., BRUCE K. G., MANN J. M., JORSE G. R. — *J. Amer. Chem Soc.*, 1954, 76, 5256.

Articol intrat in redacţie la 12.VII.1972.

Indicele de clasificare : 615.711.7

RÉSUMÉ

V. Mâşcov, Lellya Roşca — CONTRIBUTIONS À LA MISE EN VALEUR DE L'ERGOT DE SEIGLE INDIGÈNE. NOTE II. ÉTUDE DE L'EXTRACTION DU TOTAL ALCALOÏDIQUE AVEC BENZÈNE

On a étudié la dynamique d'extraction des alcaloïdes de type polypeptidique à partir de l'ergot de seigle indigène, en utilisant comme solvant d'extraction le benzène technique. On a tenu compte des paramètres suivants :

a) le degré de mouture de la plante ;

b) le pH d'alcalinisation, le taux d'humidité et le temps nécessaire pour la stabilisation du pH de la plante ;

c) le temps d'extraction ;

d) le rapport plante : solvant, respectivement le rapport de solvant ;

e) le nombre l'extractions, respectivement le contact multiple ;

f) la vérification des paramètres établis lors de l'extraction en contre-courant.

Pour chaque paramètre on a établi par voie expérimentale les valeurs optimales qui ont conduit finalement à la réalisation d'un rendement d'extraction d'environ 85% des alcaloïdes dosés dans la plante.

On propose un schéma modifié d'extraction en contre-courant sans humectation préalable de la plante avec le solvant d'extraction.

Il résulte de l'étude effectuée que quoique le benzène soit un solvant assez sélectif, il présente l'inconvénient — étant donné que la total alcaloïdique a un petit coefficient de solubilité — de nécessiter de grands volumes de benzène (29 parties de solvant pour 1 partie plante) pour la réalisation d'un rendement maximum d'extraction de 85%.

ZUSAMMENFASSUNG

V. Mâşcov, Lellya Roşca — BEITRÄGE ZUR VERWERTUNG DER HÜLLEN AUS EINHEIMISCHEN ROGGEN II. STUDIUM DER EXTRAKTION DER GESAMTALKALOIDE DURCH BENZEN

Man untersuchte die Dynamik der Extraktion von Alkaloiden des Polypeptidtyps aus der Hülle des einheimischen Roggens und benützte das technische Benzen als Lösungsmittel. Folgende Parameter wurden in Betracht gezogen :

a) Der Grad in dem die Pflanze zermahlt wurde ;

b) Das pH zur Akalinisierung, der Feuchtigkeitprozentsatz der zur Stabilisierung des pH-s der Pflanze notwendig ist ;

c) Die Extraktionszeit ;

d) Das Verhältnis Pflanze Lösungsmittel, bzw. das Verhältnis des Lösungsmittels ;

e) Anzahl der Extraktionen, bzw. wiederholten Kontakte ;

f) Überprüfung der bestimmten Parametern bei gegensätzlichen Extraktionen.

Für jeden Farameter bestimmte man durch Versuche die optimalen Werte welche zuletzt zur Extraktion von ungefähr 85% der in der Pflanze dosierten Alkaloide führte.

Man schlägt ein verändertes Schema für die dem stromentgegensetzte Extraktion vor, ohne die Pflanze vorher mit dem Extraktionsmittel zu benetzten.

Aus vorliegender Arbeit hervor, dass obwohl das Benzen ein genügend selektives Lösungsmittel ist der Nachteil besteht, dass die Gesamtalkaloide einen geringen Lösungskoeffizienten aufweisen und folglich grosse Benzenmengen notwendig sind (29 Teile Lösungsmittel auf einen Teil Pflanze) un eine maximale Ergiebigmit 85% Extraktion zu erhalten.

SUMMARY

V. Mâşcov, Lellya Roşca — CONTRIBUTIONS TO THE VALORIFICATION OF THE INDIGEN VARIETY OF SECALIS CORNUTA. NOTE II. THE STUDY OF TOTAL ALCALOID EXTRACTION WITH BENZENE

The extraction dynamics was investigated of polypeptide alcaloids from the indigen variety of *Secalis cornuta* with the aid of technic benzene employed as extraction solvent. The following parameters have been considered :

a) the degree of fractionation of the plant ;

b) the alcalinization pH, the humidity percentage and the time necessary for the stabilization of the plant pH ;

c) the extraction time ;

d) the ratio : plant/solvent and the ratio of solvent ;

e) the number of extractions, that is the multiple contact ;

f) verification of the parameters established on the counter-current extraction.

For each parameter the optimal values were established experimentally. These lead in the final stage to the obtention of an extraction rate of approximately 85% of the plant alcaloids. A modified scheme is suggested for counter-current extraction without the prealable humidification of the plant with the extraction solvent.

From the study performed appear that in spite of the fact that benzene is a selective enough solvent it has the inconvenient that the total alcaloids having a low solubility coefficient large volumes of benzene are necessary (29 parts of solvent for one part of plant) to obtain a maximum extraction (85%).

РЕЗЮМЕ

В. Мышков, Лелия Рошка — К ВОПРОСУ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЫРЬЯ МЕСТНЫХ МАТОЧНЫХ РОЖКОВ. СООБЩЕНИЕ II. ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛНОЙ АЛКАЛОИДНОЙ ВЫТЯЖКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БЕНЗЕНА

Исследовалась динамика вытяжки алкалоидов полипептидного типа из местных маточных рожков с применением технического бензена в качестве растворителя при вытяжке. Принимались во внимание следующие параметры:

а — степень размельченности растения

б — рН алкалинизации, процент влажности и период времени необходимый для установления рН растения;

в — продолжительность вытяжки;

г — отношение растение/растворитель и, соответственно, отношение растворителей;

д — число вытяжек и соответственно множественный контакт;

е — проверка параметров установленных при вытяжках с применением противотока.

Для каждого параметра экспериментально устанавливались оптимальные значения, заканчивавшиеся получением максимальной рентабельности вытяжки — приблизительно 85 % алкалоидов, количество которых было установлено в растении.

Предлагается измененная схема вытяжки в условиях противотока без предварительного увлажнения растения при помощи применяемого для вытяжки растворителя.

Из осуществленных исследований следует, что, хотя бензен и является достаточно выборочным растворителем, он представляет то неудобство, что общее количество растворителей, обладает небольшим коэффициентом растворимости и поэтому необходимы большие количества бензена (29 ч. растворителя и 1 ч растения) — для максимальной рентабельности в пределах 85 %.

REFERAT

UNELE ASPECTE ALE PROCESELOR BIOCHIMICE CARE INTERVIN LA NIVELUL ENZIMELOR MICOZELOR HEPATICE, R. Albrecht, Thérapie, 1972, 27, 5, 751—771

Sistemele enzimatice localizate în microzomii hepatici fac obiectul cercetărilor deosebit de intense din ultimii zece ani ,dat fiind intervenția lor în metabolismul a numeroase substanțe exogene și în special al medicamentelor.

Transformările metabolice se fac prin multe tipuri de reacții, cum sînt : oxidări, reduceri, hidrolize. urmate de conjugări. Enzimele responsabile de aceste procese sînt localizate în diferite organite celulare și în fracțiunea așa-numită solubilă. După mulți autori în reticulum endoplasmatic se realizează cele mai multe din transformările metabolice. Aceasta se prezintă sub o formă reticulată, rugoasă și sub formă tubulară, fără granulații, netedă, lipsită de ribozomii spre deosebire de prima formă.

În procesele metabolice au un rol important compușii care transportă electroni și hidrogen, citocromii și flavoproteinele.

Între factorii care modifică activitatea enzimelor microzomale hepatice se pot cita :

— Factori genetici.

— Factori fiziologici : vîrsta, sexul, starea nutrițională, la femei — sarcina.

— Factori care țin de mediu : condiții de *stress*, radiațiile ionizante. tipurile de indicatori la care se mai adaugă : substanța administrată ca și mecanismele industriei enzimatice.

Elena Cristea

Contribuții la obținerea solasodinei din Solanum laciniatum ait. indigen

Nota III. Variația compoziției complexului alcaloidic în timpul stocării soluției extractive *

V. Mâșcov, Constanța Rizescu

Lucrare realizată în cadrul Fabricii de medicamente „BIOFARM"
(director : ing. St. Manea)

REZUMAT *S-a urmărit stabilitatea glico-alcaloizilor în soluțiile extractive acide de* Solanum laciniatum *stocate în condiții normale pe o perioadă de timp de 1—8 zile. În acest scop, pentru determinări calitative s-a utilizat cromografia pe strat subțire. Pentru determinări cantitative s-a utilizat metoda spectro colorimetrică Szasz și Gravza parțial modificată. Aceste cercetări au dus la concluzia că glico-alcaloizii, în mediul acid al soluției extractive, începe să hidrolizeze, putînd să ajungă pînă la solasodină după un timp de 9 zile de stocare. S-a constatat, de asemenea, că în timpul procesului de extracție, în baterie, modificările determinate de hidroliză, în condiții normale de lucru, sînt nesemnificative. Pentru evitarea pierderilor de alcaloizi, la filtrarea soluției extractive după stocare, s-a stabilit ca filtrarea soluției extractive să se facă imediat după colectarea ei.*

Solanum laciniatum — *Alcaloizi*
Cromatografie cu straturi subțiri — *Filtru*
Spectrometrie

Una din cele mai importante probleme în domeniul fabricării industriale a corticoizilor și a altor hormoni steroizi este alegerea unei materii prime corespunzătoare. Pînă în ultimul timp semisinteza acestor hormoni s-a bazat pe surse de materie primă de origine animală, dintre care cele mai importante erau colesterolul și acizii biliari, respectiv acidul hiodezoxicolic sau hiodezoxicolatul de metil. Actualmente acestea nu mai constituie materii prime corespunzătoare, pe de o parte datorită randamentului mic de conversie în hormoni steroizi, pe de altă parte datorită limitării surselor de aprovizionare, precum și prețului de cost puțin avantajos. Pe aceste considerente s-a acordat în ultimul timp o atenție deosebită cercetărilor pentru căutarea, în acest scop, a unor noi surse de materii prime. Asemenea surse pot fi oferite numai de regnul vegetal, în cantități practic nelimitate și la un preț de cost avantajos. Asemenea substanțe cu structuri steroidice, oferite de regnul vegetal, care pot fi transformate în Δ 5,16-pregnandien 3 β ol-20-onă, aparțin diferitelor clase de compuși ca fito- și fungi-steroli, saponine, alcaloizi și gli-

---

* Lucrare comunicată la Conferința internațională pentru fitochimia produselor naturale a florei din Balcani, Varna-Bulgaria, 14—18.X.1971.

coalcaloizi. Din acest punct de vedere în ultimul timp încep să fie luați în considerare fucosterolul și sargasterolul izolați din alge, stigmasterolul din uleiul de soia, cît și ergosterolul sau γ-sitosterolul.

Datorită lucrărilor de prospectare a florei mexicane de către R. E. Marker și colab. (25—28), un interes cu totul deosebit îl prezintă diosgenina, sapogenina steroidică, găsită în diferite specii de Dioscorea (*D. tokoro, D. composita, D. floribunda, D. macrostahia* etc.). Ulterior s-au mai studiat hecogenina, tigogenina, botogenina, sarmentogenina etc. Dintre acestea, disogenina apare ca una din substanțele cele mai rentabile pentru sinteza hormonilor steroizi atît ca comportament în cursul sintezei, cît și ca randament final.

Din clasa alcaloizilor cu structură steroidică s-au studiat mai amănunțit funtumina și funtumidina din *Funtumia latifolia* (20), familia *Apocinaceae*, cît și alcaloizii steroidici din familia *Solanaceae* : tomatidina, agliconul glicoalcaloidului tomatina (38) din *Solanum lycopersicum* și solasodina, agliconul glicoalcaloizilor solasonina și solamargina din *Solanum laciniatum, S. aviculae* etc.

Singura substanță care se apropie cel mai mult de diosgenină ca structură chimică, comportament în sinteză și randament final este solasodina. Din punct de vedere chimic, solasodina se diferențiază de diosgenină prin prezența unui nucleu piperidinic, în loc de nucleu piranozic, legat spiranic de restul moleculei.

În condițiile noastre pedoclimatice, *S. lycopersicum* și *S. laciniatum* apar ca singurele surse de materii prime cele mai accesibile pentru valorificarea lor și cele mai convenabile din punct de vedere economic.

Solanum lycopersicum, specia cultivată în scop legumicol, a fost studiată în țara noastră de două colective de la Facultatea de farmacie, conduse de prof. E. Constantinescu (8 bis) și I. Apostol (1).

Solanum laciniatum ait., specie originară din zonele calde ale Australiei și Noua Zeelandă, a fost aclimatizată în țara noastră în condiții satisfăcătoare. Această specie constituie în prezent, pentru țările din răsăritul și sud-estul Europei, principala sursă de materie primă pentru sinteza hormonilor steroizi. În aceste țări s-au făcut numeroase studii agrobiologice și agrotehnice, în vederea obținerii unui material biologic cît mai valoros, precum și stabilirea condițiilor optime de recoltare, uscare etc. (2—4, 5, 11—19, 19 bis, 21—24, 29—35, 39—41).

În țara noastră prepararea solasodinei a fost realizată de patru colective diferite (6, 7, 9, 10). Unul din aceste procedee (9) prevede extracția materialului vegetal în contracurent discontinuu, cu soluție diluată de acid sulfuric într-o baterie de extracție compusă din patru percolatoare, colectarea soluțiilor extractive făcîndu-se la fiecare 7 ore. Procedeul s-a verificat în condiții uzinale, timpul de lucru fiind de 16 ore (două schimburi). În aceste condiții fiecare unitate de extracție staționează în baterie cca 36 de ore. De asemenea, prelucrarea extractelor s-a făcut prin unirea și omogenizarea a cinci extracte colectate la intervalul de timp indicat mai sus, filtrate de substanțele balast sedimentate în timpul stocării acestor extracte (timp mediu de cca 50 de ore) și prelucrate mai departe conform procedeului stabilit. Uneori timpul de stocare s-a prelungit cu 48 de ore și chiar 72 de ore peste numărul de ore amintit, prelungirea datorîndu-se posibilităților existente pentru prelucrarea în continuare a acestor extracte.

La controlul analitic efectuat acestor soluții extractive în vederea stabilirii randamentului de extracție, s-au observat unele neconcordanțe în ceea ce privește conținutul în solasodină dozată în soluția extractivă, imediat după

colectare, faţă de soluţia extractivă stocată un timp variabil. Aceste neconcordanţe au dat diferenţe în conţinut, care au mers pînă la 8—12%.

Pentru explicarea acestor diferenţe s-a emis ipoteza apariţiei unor modificări în compoziţia complexului alcaloidic din soluţiile extractive în timpul stocării. Pentru verificarea acestei ipoteze s-a urmărit prin cromatografia pe

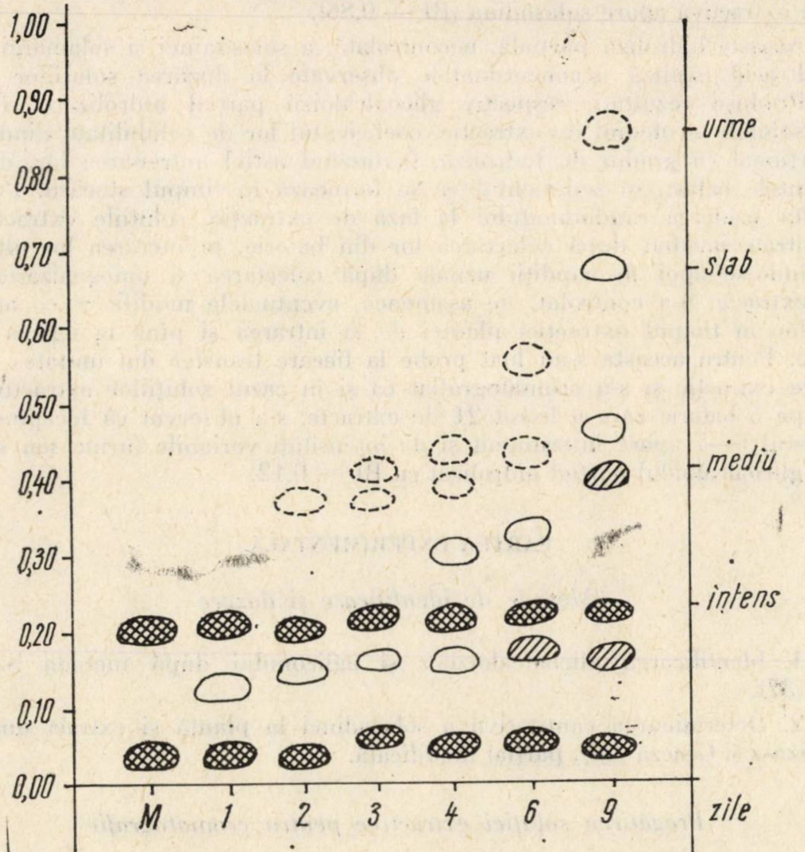


Fig. 1. — Spectrul alcaloidic al soluţiei extractive în funcţie de timpul de stocare.

colorat intens — colorat slab — colorat mediu — urme

strat subţire integritatea structurală a glicoalcaloizilor în extractele păstrate timp de 1—9 zile. Efectuînd acest studiu cromatografic, s-a observat că, imediat după colectare, extractul prezintă cele două spoturi caracteristice, ale solasoninei şi solamarginei şi cîteodată un spot intermediar slab colorat. Analizînd cromatografic extractele care au fost ţinute la temperatura camerei (25—28°), timp de 24 de ore şi mai mult, s-a observat că solasonina şi solamargina încep să hidrolizeze în mediul acid al soluţiei extractive, hidroliza fiind cu atît mai avansată cu cît timpul de stocare al extractului a fost mai îndelungat. Rezultatele studiului cromatografic sînt prezentate în fig. 1.

Din imaginea cromatografică a extractelor stocate, prezentată în fig. 1, se constată apariţia unui număr variabil de spoturi cu Rf-uri diferite de cele ale solasoninei şi solamarginei, numărul şi concentraţia lor, în soluţie, va-

riind cu timpul de păstrare. Aceste spoturi reprezintă glicoalcaloizi parțial hidrolizați, gradul lor de hidroliză fiind dependent de timpul de stocare. Acești glicoalcaloizi parțial hidrolizați au fost semnalați, de altfel, și în studiul hidrolizei glicoalcaloizilor efectuat de unul din colective (8) în vederea obținerii de solasodină bază. Se observă, de asemenea, că după a noua zi de stocare, în soluția extractivă apare solasodina (Rf — 0,86).

Această hidroliză parțială, necontrolată, a solasoninei și solamarginei din mediul acid explică neconcordanțele observate la dozarea soluțiilor extractive. Produșii rezultați, respectiv glicoalcaloizii parțial hidrolizați, sînt mai puțin solubili în mediul de extracție, coeficientul lor de solubilitate fiind invers proporțional cu gradul de hidroliză, favorizînd astfel antrenarea lor, de către substanțele balast, în sedimentul ce se formează în timpul stocării. Pentru a se evita scăderea randamentului la faza de extracție, soluțiile extractive au fost filtrate imediat după colectarea lor din baterie, prelucrarea lor ulterioară efectuîndu-se apoi în condiții uzuale după colectarea și omogenizarea celor cinci extracte. S-a controlat, de asemenea, eventualele modificări ce ar putea avea loc în timpul extracției plantei de la intrarea și pînă la ieșirea ei din baterie. Pentru aceasta s-au luat probe la fiecare transfer din unitatea respectivă de extracție și s-a cromatografiat ca și în cazul soluțiilor extractive. Lucrînd pe o baterie care a livrat 21 de extracte, s-a observat că începînd de la transferul 6—7 apare intermitent și de intensități variabile (urme sau slab colorat) glicoalcaloidul parțial hidrolizat cu Rf = 0,12.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Metode de identificare și dozare

1. Identificarea glicoalcaloizilor și agliconului după metoda Szabo și Papp (37).

2. Determinarea cantitativă a solasodinei în plantă și extract după metoda Szasz și Gracza (36), parțial modificată.

Pregătirea soluției extractive pentru cromatografie

2 ml soluție extractivă și 3 ml apă distilată se aduc în pîlnie de separare de 50 ml, se alcalinizează cu 1 ml amoniac concentrat și se extrag de 3 ori cu cîte 15 ml cloroform, fracțiunile cloroformice reunite se distilează la un volum de 5 ml, din care se spotulează pe placă 0,1 ml.

Cromatografia pe strat subțire a glicoalcaloizilor și a produșilor de hidroliză

Pregătirea plăcilor : 10 g silicagel G Merck se omogenizează cu 15 ml apă distilată, suspensia obținută se întinde pe plăci de sticlă 80×120 mm în strat de 0,25 mm. Se usucă la aer 30 de minute, după care se activează în etuvă 60 de minute la 120°. Se păstrează în exsicator pe clorură de calciu sicc.

Tehnica de lucru : se spotulează pe placă 0,1 ml soluție cloroformică (40—50) din amestecul de glicoalcaloizi și produși de hidroliză, spotul se usucă, se introduce în cuva de cromatografie în care s-a turnat amestec de acetat de etil-piridină-apă (5 : 1 : 4) fază organică și placa se irigă ascendent. În timp de cca 30 minute frontul solventului migrează o distanță de 10—

11 cm față de start, după care placa se scoate din cuvă și se usucă în etuvă la 80° timp de 20 minute. Revelarea spoturilor se face cu o soluție de triclorură de sodiu 15% în cloroform, spoturile apărînd colorate în roșu-portocaliu. În aceste condiții de lucru se obțin următoarele valori medii ale Rf-ului : solasonina 0,03—0,05 ; solamargina : 0,21—0,23 ; clorhidratul de solasodină și solasodina bază : 0,87—0,89 ; solasodina : 0,92—0,94.

Determinarea spectrocolorimetrică a solasodinei în materialul vegetal

1,0000 g plantă fin măcinată se aduce în flacon de 150 ml cu dop rodat împreună cu 40 ml soluție de acid acetic 5%, se agită o oră. Din filtrat se măsoară cu pipeta 5 ml într-o eprubetă de centrifugă, se adaugă 1 ml amoniac concomitent, se lasă în repaus o oră, apoi se centrifughează 10 minute la 3 000 rotații/min. Supernatantul se decantă, iar precipitatul se aduce cantitativ într-un balon de 100 ml cu 15 ml apă distilată și 5 ml acid clorhidric 10%. Se adaptează un refrigerent ascendent și se refluxează 2 ore pe o plită electrică. Hidrolizatul se aduce cantitativ într-o pîlnie de separare de 200 ml și se extrage de 3 ori cu cîte 15 ml cloroform spălat. Soluțiile cloroformice se aduc în balon cotat de 50 ml și se aduce la semn cu cloroform. Într-o pîlnie de separare de 25 ml se măsoară cu pipeta 2,5—5 ml extract cloroformic, se adaugă un volum egal de tropeolină soluție și se agită 2 minute. Stratul cloroformic se separă în balon cotat de 25 ml și se aduce la semn cu cloroform. Extincția se citește la spectrocolorimetru în cuve de 1 cm față de cloroform ca martor la lungimea de undă de 500 mm. Curba etalon se stabilește cu solasodină pură.

Prepararea soluției 0,2% tropeolin 000 : 2 g substanță se solvă în 1 000 ml soluție 2% acid sulfuric la cald. După răcire, soluția se filtrează, se păstrează în sticle brune cu dop rodat, ferită de lumină.

Determinarea spectrocolorimetrică a solasodinei în soluție extractivă

0,5 ml extract măsurat cu pipeta se aduce într-o fiolă de centrifugă, se aduce la volum de 5 ml cu apă distilată și se adaugă 1 ml amoniac concentrat, se lasă în repaus o oră, apoi se continuă ca la dozarea plantei. Pentru reacția cu tropeolină se iau în lucru 5 ml extract cloroformic și se agită cu 5 ml indicator.

CONCLUZII

1. S-a urmărit stabilirea glicoalcaloizilor în soluțiile extractive acide de *Solanum laciniatum*, stocate în condiții normale de la 1 la 9 zile.

2. În aceste condiții, după un timp de 9 zile, glicoalcaloizii pot hidroliza pînă la solasodină.

3. S-a constatat, de asemenea, că în timpul procesului de extracție, în baterie, modificările determinate de hidroliză, în condiții normale de lucru, sînt nesemnificative.

BIBLIOGRAFIE

1. APOSTOL I., CICOTTI I., CONTZ O. — Cerere brevet, R.S.R.
2. BALKAR M., SKRZYDEWSKA O., ZALECKA E. — *Biul. Inst. rósl. leczn.*, 1964, *10*, 4, 172.
3. Idem — *Biul. Inst. rósl. leczn.*, 1964, *10*, 4, 159.

4. BALOGH S. — *Herba Hung.*, 1964, *3*, 3, 401.
5. BRINK N. P. — *Med. Prom.*, 1961, *15*, 2, 17.
6. BODEA C., CIURDARU V., INDREA D. — *Rev. Chim.*, 1963, *14*, 7, 398.
7. CIONGA E., NICHIFORESCU E., MĂŞCOV V., URICARU N., ARIZAN S. — Sesiunea a IV-a de comunicări, I.C.C.F., 1965, 40.
8. CIONGA E., NICHIFORESCU E., MĂŞCOV V., URICARU N., ARIZAN S. — *Ann. Pharm.*, 1967, *25*, 2, 139.
8. bis. CONSTANTINESCU E., CICOTTI I., CONTZ O. — Sesiune, comunicări, I.M.F., Bucureşti, 1965.
9. CIONGA E., VELESCU GH., NICHIFORESCU E., MĂSCOV V. — Cerere brevet, R.S.R.
10. CREANGĂ V., POPA L., TĂNASE C. — Sesiunea a I-a, Comunicare, I.C.C.F., 1967, 69.
11. CZABAJSKA W., URANOVA B. — *Herba Pol.*, 1965, *3*, 11, 152.
12. CZABAJSKA W., — *Herba Pol.*, 1965, *11*, 1—2, 14.
13. FÜDESI D. — *Kisér. Közl.*, 1964, *57*, 3, 177.
14. FÜLDESI D., BERNÁTH J. — *Herba Hung.*, 1968, *7*, 1, 105.
15. FÜLDESI D. — *Herba Hung.*, 1964, *3*, 1, 65.
16. FÜLDESI D. — *Herba Hung.*, 1964, *3*, 2, 233.
17. FÜLDESI D., LÁNG T., KOVÁCS T. — *Herba Hung.*, 1969, *8*, 3, 490.
18. GOLCZ L. — *Biul. Inst. rósl. leczn.*, 1964, *10*, 4, 187.
19. GHERASIMENCO I. I., KIBALCICI P. N. — *Bot. J. S.S.R.*, 1959, 1 494.
19. bis. GHERASIMENCO I. I., LABENSKII A. S., BALAŞOVA E. G. — *Med. Prom.*, 1958, *12*, 2, 11.
20. GOUTAREL R. — Les alcaloides steroidiques des Apocynaceés, Ed. Hermann, Paris, 1964.
21. JANOSNE SVAB — *Herba Hung.*, 1965, *4*, 1, 75.
22. ISMAILOV N. M. — *Izv. A. N. Azerb. S.S.R., seria Biol. Nauk.*, 1965, 5, 10.
22. bis. KOPP E. — Conferinţa naţională de farmacie, Bucureşti, 1963, 85.
23. LAZA A., RĂIANU M. — Analele ICCPT, 1963, *31*, seria C, 235.
24. LAZA A., NICHIFORESCU E. — *Probl. Agr.*, 1967, *19*, 4, 58.
25. MARKER R. E., ROHRMANN E. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1939, *61*, 3 592.
26. MARKER R. E., ROHRMANN E. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1940, *62*, 518.
27. MARKER R. E., TSUKAMOTO T., TURNER D. L. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1940, *62*, 2 525.
28. MARKER R. E., WAGNER R. B., ULSHAFER P. R. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, *69*, 2 167.
29. MULKIBAEV K. K. — *Med. Prom.*, 1961, *15*, 10, 47.
30. MURAVIEVA B. I. — *Med. Prom.*, 1964, *18*, 11, 20.
31. NOSOV D. I. — *Apt. Delo.*, 1964, *6*, 66.
32. PARAVIAN A. V., UGRENINOV O. A. — *Vest. A. N. Kazah. SSR*, 1965, 12, 72.
32 bis. PAVEL M., GRINŢESCU A. — Sesiunea a II-a de comunicare, ICSMCF, 1962, 31.
33. SZILAGHI E., SZILAGHI S. — *Acta Biol. Debrecen.*, 1964, *3*, 125.
34. SANDER H. — *Arch. Pharm.*, 1956, *289*, 6.
35. STEINECK O. — *Boden Kultur*, 1964, *14*, 4, 313.
36. SZASZ K., GRACZA L. — *Acta Pharm. Hung.*, 1961, *31*, 5, 211.
37. SZABO Z., PAPP G. — *Herba Hung.*, 1962, *1*, 367.
38. TOMOVA M. — *Planta Medica*, 1962, *10*, 4, 450.
39. TUCAKOV I., KRSTIC N. — *Acta Pharm. Jugosl.*, 1965, *15*, 13, 97.
40. URANOVA B. — *Herba Pol.*, 1965, *3*, 11, 162.
41. VARADI J., CSAPO E., HALMAJ I. — *Acta Agron. Acad. Sci. Hung.*, 1966, *15*, 3—4, 403.

Articol intrat în redacţie la 12.VII.1972.

Indicele de clasificare : 615.32 Solanum lactinicum

RÉSUMÉ

V. *Mâşcov, Constanţa Rizesco* — CONTRIBUTIONS À L'OBTENTION DE LA SOLASODINE À PARTIR DU *SOLANUM LACINIATUM AIT.* INDIGÈNE. NOTE III. VARIATION DE LA COMPOSITION DU COMPLEXE ALCALOÏDIQUE PENDANT LE STOCKAGE DE LA SOLUTION EXTRACTIVE

On a étudié la stabilité des glyco-alcaloïdes dans les solutions extractives acides de *Solanum laciniatum*, stockées en conditions normales dans un intervalle qui varie entre 1 et 9 jours. Dans ce but, pour des déterminations qualitatives on a utilisé la chromatographie sur couche mince. Pour des déterminations quantitatives on a utilisé la méthode spectro-colorimétrique de Szasz et Gracza, partiellement modifiée. Ces recherches ont abouti à la conclusion que les glyco-alcaloïdes, dans le milieu acide de la solution extractive, commencent à hydrolyser, pouvant arriver jusqu'à la solasodine après un intervalle de stockage de 9 jours. On a constaté, de même, qu'au cours du procès d'extraction, en batterie, les modifications déterminées par hydrolyse, en conditions normales de travail, sont non-significatives. Pour éviter les pertes d'alcaloïdes, lors du filtrage de la solution extractive après stockage, on a établi que le filtrage de la solution extractive soit fait si tôt après sa collection.

ZUSAMMENFASSUNG

V. *Mâşcov, Constanţa Rizescu* — BEITRAG ZUM ERHALTEN VON SOLASODIN AUS EINHEIMISCHEN *SOLANUM LACINIATUM AIT.* III. MITTEILUNG. VERÄNDERUNGEN IM GEHALT DES ALKALOIDEN KOMPLEXES BEI BEWAHRUNG DER EXTRAKTIONSLÖSUNG

Man überwachte die Stabilität der Glyko-Alkaloide in sauern Extraktionslösungen von *Solanum laciniatum* die unter normalen Bedingungen 1—9 Tage aufbewahrt wurden. Zu diesem Zweck benützte man die Dünnschichtchromatographie für qualitative Bestimmungen. Für die quantitativen Bestimmungen wurde die teilweise veränderte spektrokolorimetrische Methode nach Szasz und Graeza angewendet. Diese Forschungen führten zur Schlussfolgerung, dass sich die Glykoalkaloide in saurem Medium der Extraktionslösung hydrolisieren was nach 9 Tagen zu Solasodin führen kann. Mann stellte gleichfalls fest, dass während der Extraktion in der Batterie Veränderungen infolge der Hydrolyse auftreten, die jedoch unter normalen Arbeitsbedingungen unbedeutend sind. Um Alkaloidverluste zu vermeiden, die sich beim Filtrieren aufbewahrter Extraktionslösungen ergeben, bestimmt man, dass das Filtrieren der Extraktionslösung sofort nach dem Ansammeln erfolge soll.

SUMMARY

V. *Mâşcov, Constanţa Rizescu* — CONTRIBUTIONS TO THE OBTENTION OF SOLASODINE FROM INDIGEN *SOLANUM LACINIATUM AIT*

The stability was followed of glyco-alcaloids in the acidic extractive solutions of *Solanum laciniatum* stored in normal conditions over a 1 to 9 days period. In this connection, for the qualitative determinations, thin-layer chromatography was employed. The spectro-colorimetric method of Szasz and Graczo was also employed for the quantitative determinations, following a partial modification. These studies have led to the conclusion that in the acidic environment of the extractive solution glyco-alcaloids begin to hydrolize and attain the stage of solasodine after a 9 day period of storage. It was also noted that during the process of extraction changes determined by hydrolysis in normal working conditions are not significant. To avoid losses of alcaloids upon filtration of the extractive solution following storage it was established that this filtration of the extractive solution must be performed immediately after its collection.

РЕЗЮМЕ

В. Мышков, Констанца Ризеску — К ВОПРОСУ ПОЛУЧЕНИЯ СОЛАСОДИНА ИЗ МЕСТНОГО ВИДА *SOLANUM LACINIATUM ALT*. СООБЩЕНИЕ III. ВАРИАЦИИ СОСТАВА АЛКАЛОИДНОГО КОМПЛЕКСА ВО ВРЕМЯ ХРАНЕНИЯ ЭКСТРАКТИВНОГО РАСТВОРА НА СКЛАДЕ

Исследовалась стабильность гликоалкалоидов в кислых экстрактивных растворах *Solanum laciniatum L.* содержащихся на складе в нормальных условиях в течение периода времени 1—9 дней. В этих целях для качественных определений применялась тонкослойная хроматография. Для количественных определений применялся частично видоизмененный спектроколориметрический метод Чача и Грача. На основании этих исследований был сделан вывод, что гликоалкалоиды в кислой среде экстрактивного раствора начинают подвергаться гидролизу, что может закончиться образованием соласодина после 9 дней хранения на складе.

Было констатировано также, что во время процесса вытяжки изменения, обусловленные гидролизом в нормальных условиях работы установки являются незначительными. Для того, чтобы избежать потерь алкалоидов, при фильтровании экстрактивного раствора после его хранения, было установлено, чтобы фильтрация экстрактивного вещества производилась сейчас же после сбора растения.

Determinarea cantitativă a flavonelor din plantele indigene ale ordinului Ericales

M. Tămaş

Disciplina de botanică farmaceutică, Facultatea de farmacie, Cluj

REZUMAT *În vederea cunoaşterii conţinutului de flavone la plantele din flora spontană a României, s-a determinat, prin metoda fotocolorimetrică, flavonolii liberi şi glicozidele flavonice din frunzele a 21 de specii recoltate din diferite zone din ţară (7 specii de* Pirolaceea, *12 specii de* Ericaceea *şi 2 specii de* Empetraceae*).*

*De asemenea, s-au dozat flavonolii totali din fructele de afin (*Vaccinium myrtillus *L.) şi merişor (*Vaccinium vitis ideae *L.).*

Cu excepţia plantei saprofite Monotropa hypopitys L., *care nu conţine flavone, plantele indigene ale* Ord. Ericales *sînt bogate în flavone, care se găsesc în cea mai mare parte sub formă glicozidată.*

Conţinutul în flavonoli liberi, în frunze variază între 0,100 g⁰/₀ *(*Andromeda polifolia *L.) şi 0,650* g⁰/₀ *(*Rhododendrokotschyi Simk*) iar glicozidele flavonice, între 1,20* g⁰/₀ (Vaccinium myrtillus *L.) şi 3,50* g⁰/₀ *(*Arctostaphylos uva ursi *L.)* Spr. *Fructele conţin o cantitate mai mică de flavone decît frunzele : 0,080 la* Vaccinium vitis *idcea şi 0,200* g⁰/₀ *la* V. Myrtillus.

Flavone	*România*	*Ericaceea*
Fotometrie	*Glicozide*	*Vaccinum myrtillus*
Plante	*Pirolaceea*	*Vaccinum vitis*

După ce am studiat din punct de vedere calitativ flavonele din frunzele speciilor indigene ale Ord. *Ericales*, pe baza cărora am făcut consideraţii de ordin chemotaxonomic asupra unităţilor sistematice din interiorul ordinului (17), am considerat util şi un studiu cantitativ al flavonelor din frunzele şi fructele acestor plante.

Este cunoscută importanţa medicinală a flavonelor ca factor P, sau al permeabilităţii capilare, acţiunea lor diuretică, hipotensivă, hemostatică, antihistaminică şi antimicrobiană (11).

Plantele indigene ale Ord. *Ericales* aparţin la 3 familii (*Pirolaceae* cu 8 specii, *Ericaceae* cu 14 specii şi *Empetraceae* cu 2 specii) (9, 17) ai căror reprezentanţi sînt răspîndiţi mai cu seamă în zona montană alpină şi subalpină, zona pădurilor de conifere şi de foioase precum şi în mlaştinile de turbă, din Carpaţii Răsăriteni, Meridionali şi Apuseni (9).

Din Ord. *Ericales* fac parte unele plante medicinale, oficinale în FR VIII (*Vaccinium vitis idaea)* iar altele sînt considerate plante medicinale valoroase şi au figurat în ediţiile trecute ale Farmacopeei Române (FR VII) *(Arctostaphylos uva ursi)* sau sînt utilizate sub formă de ceaiuri medicinale (frunzele şi fructele de *Vaccinium myrtillus* (4) fie în medicina populară ca de ex. partea aeriană de la *Calluna vulgaris* (10) şi *Chimaphila umbellata* (16).

Pînă în prezent, la noi, nu s-au efectuat cercetări referitoare la flavonele din speciile indigene ale Ord. *Ericales*, de aceea în această lucrare am urmărit

dozarea, atît a flavonolilor liberi, cît și a glicozidelor flavonice, pe care le-am pus anterior în evidență (17), urmărind ca în cazul unor specii bogate în compuși flavonici, să semnalăm noi resurse vegetale cu flavone, iar pe de altă parte să aducem contribuții la studiul fitochimic al plantelor din flora spontană a R.S.R.

În privința conținutului de flavone la frunzele din speciile Ord. *Ericales*, avem date care se referă numai la 2 plante indigene. Astfel la frunzele de *Arctostaphylos uva ursi* s-a determinat izoquercetina, în proporție de 0,80—1 % și hiperina în proporție de 1,27%, flavonolii totali variind între 1,57—4,32% (2), iar în frunzele de *Vaccinium vitis idaea* s-a găsit izoquercetină în proporție de 0,5—0,6% (2). Alte lucrări se ocupă numai de analiza calitativă a flavonelor din *Vaccinium vitis idaea* (14), *V. myrtillus* (13), *Ledum palustre* (15), *Chimaphila umbellata* (16), *Empetrum nigrum* (12), și *E. hermaphroditum* (1).

Din studiul chemotaxonomic efectuat pe baza răspîndirii și naturii glicozidelor flavonice (17) am arătat că plantele indigene ale Ord. *Ericales*, conțin atît flavonoli liberi cît și, mai cu seamă, glicozide flavonice. Din punct de vedere calitativ. în frunzele de Ericale se găsesc glicozide ale kempferolului, quarcetolului și miricetolului (12, 17).

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru determinarea cantitativă a flavonelor am folosit frunze și fructe recoltate de la 21 specii de Ericale, din diferite zone din țară (tabelul I).

Conținutul în flavone a frunzelor de Ericale din România

Tabelul I

Nr. crt.	Specia	Locul și data colectării (luna)	Flavonoli liberi g% (exprimați în quercetol)	Glicozide flavonice g% (în rutină)
1	Pirola uniflora L.	Valea Drăganului (VII)	0,250	1,75
2	P. secunda L.	Izvorul Mureș (VII)	0,550	2,10
3	P. minor L.	Mt. Vlădeasa (VI)	0,650	2,80
4	P. media Sw.	Mt. Vlădeasa VI)	0,500	2,75
5	P. rotundifolia L.	Dl. Răchitiș (IX) (Județul Suceava)	0,560	2,60
6	Chimaphila umbellata (L.) Nutt.	Tușnad (VII)	0,380	2,20
7	Monotropa hypopitys L.	Ciucea (Jud. Cluj) (VIII)	—	—
8	Loiseleuria procumbens (L.) Desv.	M-ții Retezat (VIII)	0,450	2,40
9	Rhododendron kotschyi (Simk)	M-ții Retezat (VIII)	0,650	2,90
10	Andromeda polifolia L.	Mlaștina Mohoș (Ciuc) (VII)	0,100	3,40
11.a)	Arctostaphylos uva ursi (L.) Spr. (Munții Apuseni)	Scărișoara-Belioara (IX)	0,475	3,00
b)	Arctostaphylos uva ursi (L.) Spr. (Bucovina)	Dl. Răchitiș (IX)	0,450	3,50
12.a)	Vaccinium vitis ideaea L.	Băișoara (VII)	0,450	2,50
b)	V. vitis idaea (fructe)	Răcătău (IX)	0,080*	
13.a)	Vaccinium myrtillus L.	Băișoara (VII)	0,280	1,20
b)	V. myrtillus (fructe)	Băișoara (VII)	0,200*	
14	V. gaultherioides Bigel.	M-ții Retezat (VIII)	0,425	1,55
15	Oxycoccus microcarpus Turcz.	Ml. Belcești (Beliș) (IX)	0,450	1,64
16	O. quadripetalus Gilib.	Poiana Stampei (VIII)	0,225	1,60
17	Calluna vulgaris (L.) Hull.	Băișoara (IX)	0,600	3,25
18	Bruckenthalia spiculifolia (Salisb.) Rchb.)	Băișoara (VIII)	0,450	2,20
19	Erica carnea L.	Grădina Botanică Cluj (IX)	0,280	1,20
20	Empetrum nigrum L.	Ml. Mohoș (VII)	0,250	1,50
21	E. hermaphroditum (Lge) Hagerup	M-ții Vrancei (VII)	0,600	2,00

* Flavonoli totali exprimați în quercetol.

Frunzele recoltate în perioada de vară (iulie-septembrie) au fost supuse uscării şi apoi măcinate într-o moară de cafea pînă cind se obţine o pulbere fină, pe care am păstrat-o în pungi de polietilenă pînă în momentul utilizării.

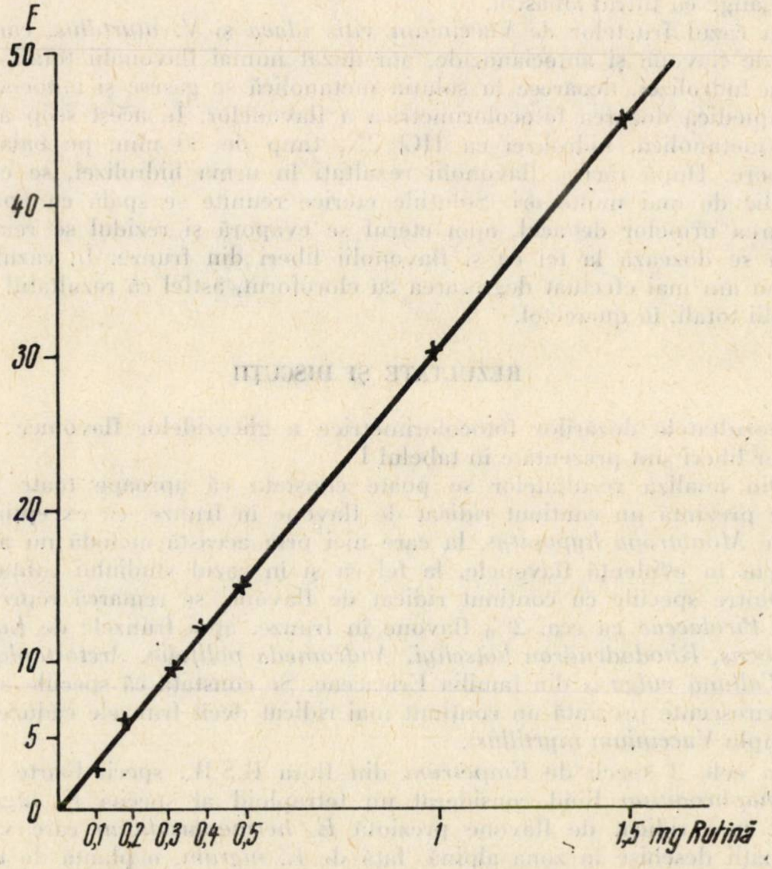


Fig. 1. — Construirea curbei etalon pentru rutină.

În vederea extragerii glicozidelor flavonice pentru dozarea fotocolorimetrică, am extras 1 g pulbere vegetală cu cloroform, într-un aparat Soxhlet, pentru degresare şi indepărtarea clorofilei pînă ce solventul trece incolor. Cartuşul se usucă apoi şi se extrage cu metanol pînă la epuizare. Soluţia extractivă se completează la semn, cu metanol, într-un balon cotat de 50 ml, obţinînd astfel o soluţie metanolică 2%.

Pentru dozarea glicozidelor flavonice din frunze, am folosit metoda fotocolorimetrică descrisă în F.R. VIII pentru *Folium Cynarae* (8, 6) care se bazează pe colorarea flavonelor în galben cu o soluţie de $AlCl_3$. Dozarea am făcut-o la fotocolorimetru Lange cu filtrul albastru, utilizînd o soluţie etalon de rutină 0,01 %.

Pentru fiecare probă etalonarea s-a făcut faţă de aceeaşi soluţie extractivă, la care însă, în loc de soluţie de $AlCl_3$, 2,5%, am adăugat metanol. Calcularea glicozidelor flavonice, exprimate în rutină, am făcut-o după curba etalon din fig. 1.

Pentru dozarea flavonolilor liberi din frunze, am folosit metoda fotocolorimetrică descrisă de Constantinescu și colab. (5) care se bazează pe colorația 3-flavonolilor cu $SbCl_3$ în galben intens, folosind ca substanță etalon o soluție de quercetol 0,01 % în metanol. Dozarea lor am făcut-o la fotocolorimetru Lange cu filtrul albastru.

În cazul fructelor de *Vaccinium vitis idaea* și *V. myrtillus*, care conțin alături de flavone și antocianozide, am dozat numai flavonolii totali, rezultați în urma hidrolizei, deoarece în soluția metanolică se găsesc și antocianozidele, care împiedică dozarea fotocolorimetrică a flavonelor. În acest scop am supus soluția metanolică, hidrolizei cu HCl 2N, timp de 30 min. pe baia de apă în fierbere. După răcire, flavonolii rezultați în urma hidrolizei, se extrag cu eter etilic de mai multe ori. Soluțiile eterice reunite se spală cu apă pentru înlăturarea urmelor de acid, apoi eterul se evaporă și rezidul se reia în metanol și se dozează la fel ca și flavonolii liberi din frunze. În cazul acestor fructe nu am mai efectuat degresarea cu cloroform, astfel că rezultatul exprimă flavonolii totali, în quercetol.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele dozărilor fotocolorimetrice a glicozidelor flavonice și a flavonolilor liberi sînt prezentate în tabelul I.

Din analiza rezultatelor se poate constata că aproape toate Ericalele studiate prezintă un conținut ridicat de flavone în frunze, cu excepția plantei saprofite *Monotropa hypopitys*, la care nici prin această metodă nu am reușit să punem în evidență flavonele, la fel ca și în cazul studiului calitativ (17).

Dintre speciile cu conținut ridicat de flavone, se remarcă reprezentanții familiei *Pirolaceae* cu cca. 2% flavone în frunze, apoi frunzele de *Loiseleuria procumbens, Rhododendron kotschyi, Andromeda polifolia, Arctostaphylos uva ursi* și *Calluna vulgaris* din familia Ericaceae. Se constată că speciile cu frunze sempervirescente prezintă un conținut mai ridicat decît frunzele caduce toamna de exemplu *Vaccinium myrtillus*).

La cele 2 specii de *Empetrum* din flora R.S.R., specii foarte înrudite, *E. hermaphroditum* fiind considerat un tetraploid al speciei *E. nigrum*, un conținut mai ridicat de flavone prezintă *E. hermaphroditum* care vegetează în expoziții deschise în zona alpină, față de *E. nigrum*, o plantă de mlaștină.

Agliconii liberi se intîlnesc la aproape toate speciile studiate, dar întotdeauna sub 1% și în cantități mult mai mici decît glicozidele flavonice. Un conținut mai mare de flavonoli liberi prezintă *Pirola secunda, P. rotundifolia, Rhododendron Kotschyi, Arctostaphylos uva ursi*, iar cel mai scăzut *E. nigrum, Andromeda polifolia, Oxycoccus sp.* și *Erica carnea.*

Din punct de vedere practic, atrage atenția conținutul ridicat de flavone de la *Calluna vulgaris* și, care fiind abundentă mai cu seamă în zona Munților Apuseni și considerată o buruiană dăunătoare pentru fînețe și pentru silvicultură, ar putea constitui o sursă naturală de flavone, la fel ca și *Bruckenthalia spiculifolia.*

Celelalte specii cu conținut ridicat de flavone se găsesc numai în zona alpină *(Rhododendron kotschyi* și *Loiseleuria procumbens)* și sînt mai greu accesibile la fel ca și planta de mlaștină *Andromeda polifolia.* În ceea ce privește pe *Artostaphylos uva ursi*, aceasta este ocrotită în ambele stațiuni din țară și nu poate fi recoltată.

Conținutul de flavone în fructele de merișor și afin, este mult mai scăzut decît cel din frunze, fructele de afin avînd un conținut mai ridicat de flavone decît fructele de merișor.

CONCLUZII

— Am studiat, prin metoda fotocolorimetrică, conținutul de flavonoli liberi și glicozide flavonice în frunzele de la 21 de specii de Ericale din Flora R.S.R. și de la fructele de *Vaccinium vitis idaea* și *V. myrtillus*.

— Plantele indigene ale Ord. *Ericales* sînt bogate în glicozide flavonice, cu excepția plantei *Monotropa hypopitys* care nu conține flavone.

— Flavonolii liberi variază între 0,100—0,650 g% iar glicozidele flavonice între 1,20—3,50 g% în frunze, iar în fructe flavonolii totali între 0,080—0,200 g%.

— Cele mai bogate specii indigene în flavone din Ord. *Ericales* sînt : *Arctostaphylos uva ursi, Andromeda polifolia, Rhodolendron kotschyi, Loiseleuria procumbens, Calluna vulgaris* și *Pirola rotundifolia.*

BIBLIOGRAFIE

1. BANDIUKOVA V. A., SINKARENKO A. L. — *Farm. J. (Kiev)*, 1965, *6*, 37—41.
2. BENIGNI R., CAPRA C., CATTORINI P. E. — Pianti medicinali, vol. II. Inverni della Beffa, Milano, 1964, p. 959, 1 640.
3. BLANK F. — Antocynins, flavones, xanthones (în Ruhland W. — Handbuch der Pflanzenphysiologie, Bd. X, Ed. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-Göttingen, 1958, p. 300—343.
4. CONSTANTINESCU C., AGOPIAN A. — Plantele medicinale din flora spontană, Ed. Centrocoop, București, 1967.
5. CONSTANTINESCU O. GR., OȚELEANU RODICA, TARPO ELENA — Lucrările prezentate la Conferința națională de Farmacie, București, 1958, p. 349—402.
6. CONSTANTINESCU D. GR., PLATON FLORENTINA, APREOTESEI C. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, *9*, 6, 333—343.
7. * * * — Farmacopeea Română VII, Ed. medicală, București, 1956.
8. * * * — Farmacopeea Română VIII, București, 1965, p. 287.
9. * * * — Flora R.P.R., vol. VII, Ed. Academiei, București, 1960.
10. FOURNIER P. — Les livres de plantes medicinales et veneneus de France, Tom. I, Paris, 1948, p. 248—250.
11. GRIGORESCU E. — Curs de Farmacognozie, Iași 1969 (Lito-I.M.F. Iași).
12. HEGNAUER R. — Chemotaxonomie der Pflanzen. Bd. IV, Bassel und Stuttgart, Birkhauser Verlag 1966.
13. ICE C. H., WENDER S. H. — *Amer. Chem. Soc.*, 1953, *75*, 50—52.
14. KAMINSKA J. — *Diss. Pharm. Pharmacol.*, 1966, *18*, 3, 267—273.
15. KRUG H., OLECHNOWICZ-STEPIEN W. — *Diss. Pharm.*, 1965, *17*, 2, 213—221.
16. SHETH K., CATALFOMO PH., SCIUCHETTI L. D., FRENCH D. — *Lloydia*, 1967, *30*, 1, 78—83.
17. TAMAȘ M. — Contribuții la studiul chemotaxonomic al Ord. Ericales (sub tipar).
18. VOIRIN B. — Recherches chimiques, taxinomiqueser physiologiquessur les flavocoïdes des Pteridophytes, These, Fac. de Sci. Univ. Lyon, 1970.

Articol intrat în redacție la 10.II.1972. Indicele de clasificare : 615.32 Ericales — 07

RÉSUMÉ

M. Tămaș — LA DÉTERMINATION QUANTITATIVE DES FLAVONES CONTENUS DANS LES PLANTES INDIGÈNES DE L'ORDRE DES ERICALES

Afin de connaître la teneur en flavones des plantes qui proviennent de la flore spontanée de Roumanie, on a déterminé, par la méthode photocolorimétrique, les flavonoles libres et les glycosides flavoniques contenus dans les feuilles de 21 espèces récoltées dans diverses zones du pays (7 espèces de *Pirolaceae*, 12 espèces d'*Ericaceae* et 2 espèces de *Empetraceae*).

De même, on a dosé les flavonoles totaux à partir des fruits d'airelle (*Vaccinium myrtillus* L.) et de *Vaccinium vitis idaea L.*

À l'exception de la plante saprophyte *Monotropa hypopitys L.*, qui ne contient point de flavones, les plantes indigènes appartenant à l'ordre *Ericales* sont riches en flavones, où elles se trouvent pour la plupart sous forme de glycozides.

La teneur en flavonoles libres, varie dans les feuilles entre 0,100 g% *(Andromeda polifolia L.)* et 0,650 g% *(Rhododendron kotschyi Simk.)*, tandis que les glycosides

flavoniques entre 1,20 g⁰/₀ *(Vaccinium myrtillus L.)* et 3,50 g⁰/₀ *(Arctostaphylos uva ursi (L) Spr.)*. Les fruits contiennent des flavones en moindre quantité que les feuilles : 0,080 pour le *Vaccinium vitis idaea* et 0,200 g⁰/₀ pour le *V. myrtillus*.

ZUSAMMENFASSUNG

M. Tamaş — QUANTITATIVE BESTIMMUNG DER FLAVONE IN EINHEIMISCHEN PFLANZEN DER ERICALES GRUPPE

Um den Flavongehalt der Pflanzen unter der natürlichen Flora Rumänien zu erfahren, bestimmte man durch die photokolorimetrische Methode die freien Flavone sowie die Glukozidflavone aus den Blättern von 21 Arten die in verschiedenen Gebieten des Landes gesammelt wurden (7 *Pirolaceae-*, 12 *Ericaceae-* und 2 *Empetraceae* Arten).

Desgleichen bestimmte man die gesamten Flavonone aus den Heidelbeerblättern *(Vaccinium myrtillus)* und aus *Vaccinium vitis idaea* L.

Mit ausnahme der saprophiten Pflanze *Monotropa hypopitys L* welche keine Flavone enthält, erwiesen sich alle einheimischen Pflanzen der Ericales-Gruppe als flavonenreich, und zwar grösstenteils als Glukosidform.

Der Gehalt an freien Flavonen schwankt in den Blättern zwischen 0,100 g⁰/₀ (*Andromeda polifolis* L) und 0,650 g⁰/₀ *(Rhododendronkotschyi Simk)* und die Glukosidflavone zwischen 1,20 g⁰/₀ (*Vaccinium myrtillus* L) und 3,50 g⁰/₀ (*Arctostaphylos uva ursi* (L) Spr). Die Früchte enthielten einen geringeren Flavonengehalt als die Blätter ; 0,080 bei *Vaccinium vitis* und 0,200 g⁰/₀ bei *V. myrtillus*.

SUMMARY

M. Tamaş — QUANTITATIVE DETERMINATION OF FLAVONES FROM INDIGEN PLANTS FROM THE ORDER OF ERICALES

In an attempt to improve the knowledge on the flavon contents of plants from the spontaneous flora of Romania free flavonols and flavonic glycosides were determined with the aid of a photo-colorimetric method, from the leafs of 21 species sampled in various areas of the country (7 species of *Pirolaceae*, 12 species of *Ericaceae* and 2 species of *Empetraceae*).

Total flavonols were also determined in the leafs of *Vaccinium myrtillus* L. and of *Vaccinium vitis ideae* L. With the only exception of the saprophytic plant *Monotropa hypopitys* L., that does not contain flavones, the indigen plants from the order of Ericales are rich in flavones, most of these being found under the glycosidic form.

The contents in free flavonoles in the leafs varies between 0,1 g⁰/₀ (in *Andromeda polifolia* L.) and 0,65 g⁰/₀ *(Rhododendron kotschyi* Simk.) and the flavonic glycosides vary between 1,2 g⁰/₀ (in *Vaccinium myrtillus* L.) and 3,5 g⁰/₀ (in *Arctostaphylos uva ursi* (L) Spr.). The fruits contain a lower amount of flavones than the leafs (0,8 g⁰/₀ in *Vaccinium vitis ideae* and 0,2 g⁰/₀ in *Vaccinium myrtillus*).

РЕЗЮМЕ

М. Тэмаш — КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОВ, В МЕСТНЫХ РАСТЕНИЯХ СЕЧЕЙСТВА *ERICALES*

Для установления содержания флавонов в растениях спонтанной флоры Румынии, автор при помощи фотоколориметрического метода определял содержание свободных флавонов и флавоновых гликозидов в листья 21 вида растений, собранных на различных территориях Румынии: 7 видов *Pirolaceae*, 12 видов *Ericaceae* и 2 вида *Empetraceae*.

Подверглись также количественному определению общие флавоны содержащиеся в ягодах брусники (*Vaccinium myrtillus L.* и *Vaccinium vitis idaea L.)*.

За исключением сапрофитного растения *Monotropa hypopitys L.*, несодержащего флавоны, местные растения порядка *Ericales* обладают богатым содержанием флавонов, в большинстве случаев в форме гликозидов.

Содержание свободных флавонов в листьях варьирует от 0,110 г% (*Andromeda polifolia L.*) и между 0,650 г% (*Rhododendron kotschyl Simk*), а флавоновые глюкозиды от 1,20 г% (*Vaccinium myrtillus L.*) и до 3,50 г% (*Arctostaphylos uva ursi L. Spr.*).

Ягоды содержат меньшие количества флавонов чем листья: 0,080 у *Vaccinium vitis ideae* и 0,200 г% у *Vaccinium myrtillus*.

Determinarea carbonatului de sodiu din hidrogen carbonatul de sodiu

D. Popescu, Alina Diaconescu, Sanda Coşereanu

Laboratorul pentru controlul medicamentului al Oficiului Farmaceutic nr. 1, Bucureşti

REZUMAT *S-au pus la punct 2 metode pentru dozarea carbonatului de sodiu, aflat ca impurificare în hidrogen carbonatul de sodiu. O metodă prin calcinare şi una volumetrică.*

Metoda prin calcinare se bazează pe faptul că atunci cînd la calcinarea hidrogen carbonatului de sodiu se obţin rezultate mai mici decît cele scontate, diferenţa se datorează carbonatului de sodiu preexistent, care poate fi deci calculat.

Metoda volumetrică se bazează pe introducerea datelor obţinute la titrarea alcalinităţii totale a unui hidrogen carbonat de sodiu, într-o ecuaţie de gradul 1 cu două necunoscute.

Metoda de calcinare este mai laborioasă însă se obţin rezultate foarte precise.

Metoda volumetrică necesită o titrare extrem de precisă pentru ca rezultatele să fie exacte.

Carbonat de sodiu — *Volumetrie*
Dozare — *Calcinare*

Hidrogen corbonatul de sodiu ($NaHCO_3$), este tipul medicamentelor alcaline, cu acţiune generală asupra schimburilor nutritive. Se administrează în diverse manifestări artritice, în uremie, gută, gravelă, litiaze renale şi hepatice, diabet gras etc.

Dat în doze mici (0,5—1 g) înainte de mese excită secreţia gastrică. În doze mai mari, de peste 2 g, după mese, este neutralizant al acidului clorhidric liber din sucul gastric.

Deoarece hidrogen carbonatul de sodiu este un medicament des folosit în practica farmaciei, fiind administrat în diferite forme farmaceutice pentru uz intern (pulberi, tablete, siropuri, soluţii etc.) cît şi în diverse forme pentru uz extern (aplicaţii locale nazale, stomacale, vaginite, clisme, băi etc.), el trebuie să fie de o calitate corespunzătoare.

Hidrogen carbonatul de sodiu este impurificat cu carbonat de sodiu din fabricaţie şi standardele în vigoare prevăd că acesta să nu depăşească 0,5%.

FR. VIII însă nu indică o metodă de determinare a cantităţii de carbonat de sodiu, apreciind că este corespunzător un hidrogen carbonat de sodiu cu conţinut de 99,0—101,0% alcalinitate totală.

Acest hidrogencarbonat care în momentul preparării este corespunzător calitativ, poate prin conservare, în timp şi din cauza temperaturii, umidităţii să se carbonateze conform reacţiei : $2\,NaHCO_3 \rightarrow Na_2CO_3 + CO_2 + H_2O$.

În literatura de specialitate sînt prevăzute pentru dozarea carbonatului de sodiu alături de hidrogencarbonatul de sodiu 3 metode : Warder, Winkler și metoda modificată Szekereș-Polgar, care nu sînt corespunzătoare în cazul cantităților mici de carbonat de sodiu din hidrogen-carbonatul de sodiu. Pentru acest motiv, diferite farmacopei au recurs la comparații cu diverse etaloane de culoare. Farmacopeea elvetică dec. compară o soluție de hidrogen carbonat de sodiu 1%, la care se adaugă fenolftaleină, cu o soluție martor de permanganat de potasiu.

Fabricile de produse clorosodice din țară folosesc reacția de culoare care apare la tratarea directă a pulberii de hidrogen carbonat de sodiu cu o soluție hidroalcoolică 1 % de fenolftaleină.

Cantități mai mari de 1% produc apariția practic imediată a unei culori roz de diferite nuanțe.

FR. VIII acceptă hidrogen carbonatul de sodiu cu un conținut de maximum 101 % alcalinitate totală. Această condiție limitativă nu permite însă o apreciere cantitativă a carbonatului de sodiu din hidrogen carbonatul de sodiu, apreciere care poate fi utilă în anumite cazuri.

S-au pus la punct 2 metode experimentale în cadrul laboratorului și anume :.o metodă prin calcinare și una volumetrică.

METODA PRIN CALCINARE. PRINCIPIUL METODEI

Se titrează alcalinitatea totală a $NaHCO_3$ cu HCl soluție N în prezența metiloranjului ca indicator pînă la o colorație portocalie, după metoda indicată în FR. VIII.

Se cîntărește 1,000 g $NaHCO_3$ într-un creuzet adus la pondere constantă. Prin calcinare la 200—300° timp de 2—3 ore, $NaHCO_3$x se transformă în Na_2CO_3. Carbonatul de sodiu preexistent rămîne neschimbat deci : $2\,NaHCO_3 \xrightarrow{200°-300°} Na_2CO_3 + CO_2 + H_2O$ sau 168,03 g $NaHCO_3$ → 106,4 g Na_2CO_3 + 44,01 g CO_2 + 18,016 g H_2O.

Prin calcinarea a 100 g $NaHCO_2$ rezultă 63,08 g Na_2CO_3.

Diferența dintre cantitatea de $NaHCO_3$ luată în lucru și cantitatea de Na_2CO_3 obținută după calcinare reprezintă $CO_2 + H_2O$ sau raportat la % 100 — 63,08 = 36,92 ($CO_2 + H_2O$ labile).

Această pierdere prin calcinare (36,92) corespunde teoretic unui $NaHCO_3$ cu un conținut de 100 % $NaHCO_3$. Diferența între aceasta și o pierdere mai mică reprezintă Na_2CO_3 preexistent în $NaHCO_3$.

Putem deci calcula mai departe stoechiometric cantitatea de Na_2CO_3 % corespunzătoare $NaHCO_3$ analizat.

Înmulțind diferența găsită cu 1,708 (o constantă care rezultă din calcul) obținem direct cantitatea de Na_2CO_3 % din proba de analizat.

METODA VOLUMETRICA

Se determină alcalinitatea totală conform FR. VIII. Datele găsite le introducem într-o ecuație de gradul 1 cu 2 necunoscute după cum urmează :

A + B = g (cantitatea cîntărită)

$$\frac{A}{84,02} + \frac{B}{53} = \frac{\text{ml HCl N}}{1\,000}$$

Rezolvînd ecuația obținem cantitatea de Na_2CO_3 din proba analizată, care raportată la % ne dă cantitatea de Na_2CO_3 din proba de $NaHCO_3$.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

METODA PRIN CALCINARE

La 1,520 g $NaHCO_3$ = 18,18 ml HCl care corespunde la un $NaHCO_3$ cu alcalinitate totală de 100,33%.

Din 0,9 986 g $NaHCO_3$, în urma calcinării s-au obținut 0,3 648 g Na_2CO_3, care exprimat procentual la 100 g $NaHCO_3$ reprezintă o pierdere de 36,53%, adică cu 0,39% mai puțin decît pierderea în greutate a unui $NaHCO_3$ de puritate 100%. Această pierdere recalculată în Na_2CO_3 reprezintă 0,6656 g Na_2CO_3 la 100 g $NaHCO_3$.

Prin recalculare rezultă că la 0,6 656 g Na_2CO_3 corespund 1,055 g $NaHCO_3$, sau dacă ne raportăm la alcalinitatea totală obținută inițial (100,53%) rezultă că proba de $NaHCO_3$ analizată conține 99,28% $NaHCO_3$.

Procentul de Na_2CO_3 din proba analizată exprimat în g% se poate obține mai simplu prin înmulțirea pierderii în greutate cu factorul 1,708 care rezultă din calcul.

Metoda volumetrică. Același exemplu ca în determinarea precedentă.

$$A + B = 1{,}522.$$

$$\frac{A}{84{,}02} + \frac{B}{53} = \frac{18{,}18}{1\,000}$$

$$B = 0{,}0\,093$$

Calculat la % B = 0,6 112

S-a impurificat $NaHCO_3$ proanalisei Merk cu cantități variabile de Na_2CO_3 și s-au analizat prin cele 2 metode. Rezultatele au fost următoarele :

Metoda prin calcinare

Na_2CO_3 g%	Na_2CO_3 cantitatea găsită	Na_2CO_3 cantitatea găsită rap. 0,20	Diferența față de M	n=6
0,10	0,107	0,214	+0,007	M = 0,207
0,20	0,205	0,205	−0,002	S = 0,0047
0,30	0,308	0,201	−0,006	SM = 0,0019
0,50	0,52	0,208	+0,001	L = 0,95
0,60	0,612	0,204	−0,003	t = 2,57
1,00	1,05	0,210	+0,003	A = 0,207 ± 2,57 0,009 = 0,207±, 0,0049

Metoda volumetrică

Na_2CO_3 g%	Na_2CO_3 cantitatea găsită	Na_2CO_3 cantitatea găsită rap. 0,20	Diferența față de M	n=6
0,10	0,1005	0,21	+0,013	M = 0,197
0,20	0,18	0,18	−0,017	S = 0,0122
0,30	0,277	0,185	−0,012	sM = 0,0051
0,50	0,512	0,205	+0,008	L = 0,95
0,60	0,645	0,215	+0,018	t = 2,57
1,00	0,95	0,19	−0,007	A = 0,197 ± 2,57 − 0,0051 = 0,197 ± 0,013

CONCLUZII

1. În ideea stabilirii rapide şi precise pentru dozarea carbonatului de sodiu din hidrogen carbonatul de sodiu s-au experimentat 2 metode : o metodă prin calcinare şi una volumetrică.

2. Ambele metode sînt precise.

3. Metoda volumetrică este mai simplă ca tehnică, dar presupune o titrare foarte exactă, în timp ce metoda prin calcinare este mai laborioasă dar mai puţin susceptibilă la erori.

BIBLIOGRAFIE

1. Pharmacopee Française, ed. VIII, 1965, pag. 1 011.
2. Farmacopoea Helvetica, 1940, 675.
3. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 1949, pag. 209.
4. LEBEAU M. M. — Janot Traité de Pharmacie chimique, Tom. *I*, pag. 422.

Articol intrat în redacţie la 6.II.1971.

Indicele de clasificare : 615.732.13—014.3

RÉSUMÉ

D. Popesco, Alina Diaconesco, Sanda Coşereanu — LA DÉTERMINATION DU CARBONATE DE SODIUM QUI SE TROUVE DANS L'HYDROGÈNE CARBONATE DE SODIUM

On a mis au point 2 méthodes pour le dosage du carbonate de sodium, qui se trouve en tant qu'impurification dans l'hydrogène carbonate de sodium : une méthode par calcination et une méthode volumétrique.

La méthode par calcination est basée sur le fait que lorsque à la calcination du bicarbonate de sodium on obtient des résultats plus petits que ceux escomptés, la différence est dûe au carbonate de sodium préexistant, qui peut donc être calculé.

La méthode volumétrique est basée sur l'introduction des données obtenues lors du titrage de l'alcalinité totale d'un bicarbonate de sodium, dans une équation du 1-er degré à 2 inconnues.

La méthode par calcination est plus laborieuse mais on obtient des résultats très précis.

La méthode volumétrique nécessite un titrage extrêmement précis pour que les résultats obtenus soient exacts.

ZUSAMMENFASSUNG

Dan Popescu, Diaconescu Alina, Sanda Coşereanu — BESTIMMUNG DAS NATRIUMKARBONATES AUS NATRIUMSAURENKARBONAT

Man bestimmte zwei Methoden zur Dosierung des Natriumkarbonates welches sich als Impuritäts-Produkt im Natriumsaurenkarbonat findet, eine Methode durch Kalzinieren und eine volumetrische.

Die Kalzinierungsmethode beruht auf der Tatsache, dass falls bei der Kalzinierung des Natriumsaurenkarbonates geringere Ergebnisse als die erwarteten gefunden werden, die Differenz auf vorher bestehendes Natriumkarbonat zurückzuführen ist welches also berechnet werden kann.

Die volumetrische Methode fusst auf der Einführung der Ergebnisse bei der Bestimmung der gesamten Alkalinität eines Natriumsaurenkarbonates in eine Gleichung I. Grades mit zwei- Unbekannten.

Die Kalzinierungsmethode ist schwieriger, jedoch erzielt man sehr genaue Ergebnisse.

Die volumetrische Methode verlangt eine äusserst genaue Titrierung damit die Ergebnisse genau sind.

SUMMARY

Dan Popescu, Alina Diaconescu, Sanda Coșereanu — DETERMINATION OF SODIUM CARBONATE FROM SODIUM HYDROGEN CARBONATE

Two methods have been devised for the dosage of sodium carbonate that impurifies sodium hydrogen carbonate. One of these methods employs calcination while the other one is a volumetric method.

The calcination method is based on the fact that when lower results are obtained, than the presumed ones, when sodium bicarbonate is calcinated the difference is due to the preexisting sodium carbonate that can be calculated on this basis.

The volumetric method is based on the introduction of the data obtained on the titration of the total alcalinity of certain sample of sodium bicarbonate in a I-st degree equation with two unkowns.

The method employing calcination is more complicated but very exact results can be obtained with it.

The volumetric method necessitates a very exact titration for the obtention of reliable results.

РЕЗЮМЕ

Дан Попеску, Санда Кошеряну, Алина Диаконеску — ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КАРБОНАТА НАТРИЯ В ВОДОРОДЕ КАРБОНАТА НАТРИЯ

Авторы уточнили 2 метода для количественного определения карбоната натрия, фигурирующего как загрязнитель в водороде карбоната натрия: метод кальцинации и волюметрический метод.

Метод кальцинации основывается на том, что, если при кальцинации водород карбоната натрия результат получаются меньше чем ожидаемые, то разница объясняется предсуществовавшим карбонатом натрия, который, следовательно, может быть вычислен.

Волюметрический метод основывается на использовании данных полученных при титровании общей щелочности водорода, карбоната натрия при помощи уравнения первой степени с двумя неизвестными.

Метод кальцинации является более трудоемким, но взамен этого полученные результаты являются весьма точными.

Волюметрический метод требует чрезвычайно осторожного титрования для того, чтобы результаты могли бы быть точными.

REFERATE

PROPRIETĂŢILE ANTIBLASTICE ALE BERBERINEI ŞI ALE DERIVAŢILOR ACESTEIA, I. F. Svarev, A. L. Tetlin, Farmakol. i toksikol., 1972, 1, 73

Alcaloidul berberina face parte din derivaţii izochinolinei. Este o bază cuaternară T. A. Henri (1956), a arătat că acest preparat posedă proprietăţi antibacteriene, antimicotice, tripanocide, leishmanocide. Hona (1959) şi Oku (1960), au constatat în mod experimental că berberina şi derivaţii săi posedă o acţiune citotoxică. După datele lui E. Vermel (1963), berberina în concentraţia de 5 mkg/ml, distruge cel puţin 1/2 din celulele tumorii ascitogene a lui Ehrlich. În continuare, autorii articolului au încercat să precizeze dacă activitatea antiblastică a berberinei şi derivaţilor ei se păstrează în cazul acţiunii de contact cu celulele canceroase, care se află în organismul purtătorilor de asemenea tumori. Experienţele au fost făcute pe cultura primară a limfomului ascitogen NK/Ly şi a tumorii ascitogene a lui Ehrlich, precum şi pe şoarecii comuni, la care s-au transplantat aceste tumori. S-a stabilit că *in vitro* (în cele 2 culturi), sulfatul de berberină exercită o acţiune citotoxică începînd cu concentraţia de 50 mkg/ml iar clorura de 9-berberolină începînd cu concentraţia de 25 mkg/ml. Eterul metilic al acidului berbelin-acetic, nu a exercitat nici o acţiune citotoxică chiar în concentraţia de 500 mkg/ml. În cazul injectării intraabdominale la şoareci la care s-au transplantat aceste tumori, a berberinei în doza zilnică de 2,5—7,5 mg/kilocorp sau a berberiolinei în doza zilnică de 5—40 mg/kilocorp, nu a fost observată prevenirea dezvoltării tumorilor şi nici prelungirea duratei vieţii lor. Se trage concluzia că nu există perspective de a se folosi aceste preparate ca citostatice potenţiale pentru aplicarea lor intracavitară sau locală.

B. Ivaşcu

INFLUENŢA NITROGLICERINEI ASUPRA EVACUĂRII DE CĂTRE INIMA ÎN STARE DE FUNCŢIONARE A FACTORILOR DE COAGULARE A SÎNGELUI, B. I. Kuznik, V. V. Alfonsov, V. V. Bocikarnikov, L. P. Malejik, Farmakol. i toksikol., 1972, 1, 96

L. D. Adbulaeva a arătat că nitroglicerina accelerează coagularea sîngelui şi stimulează fibrinoliza. Acest efect este în mare măsură condiţionat, după V. V. Bocikarovski, de evacuarea factorului tromboplastic şi aetivatorilor fibrinolizei din peretele vascular intact. Pe de altă parte, B. I. Kuznik a constatat că inima în stare de funcţionare poate evacua în torentul sanguin substanţe care activează coagularea sîngelui şi stimulează fibrinoliza. Această acţiune este intensificată de compuşii vasoactivi ai adrenalinei şi histaminei. De aceea, se poate presupune că nitroglicerina, provocînd vasodilataţia, de asemenea, favorizează evacuarea factorilor de coagulare a sîngelui şi a activatorilor fibrinolizei din inima în stare de funcţiune. Pentru a verifica această ipoteză, au fost făcute experienţe pe 15 cîini. Folosindu-se diferite teste hematologice, s-a confirmat că inima în stare de funcţiune evacuează în torentul sanguin factorul tromboplastic, o substanţă antiheparinică, precum şi activatorii fibrinolizei. Nitroglicerina şi adrenalina intensifică evacuarea de către inima în stare de funcţiune a factorului tromboplastic şi a activatorilor fibrinolizei. În sfîrşit, s-a precizat că nitroglicerina la animalele aflate sub acţiunea adrenalinei, inhibă capacitatea inimii de a evacua în sînge a substanţelor tromboplastice.

B. Ivaşcu

Studiul supozitoarelor rectale cu conținut de penicilină Gk. referitor la conservarea activității antibiotice și resorbția antibioticului în timp de un an*

Farm. B. Mihăiescu

REZUMAT *În cadrul acestei lucrări, folosindu-se supozitoare preparate prin aceeași metodă de preparare și în aceleași condiții de asepsie și sterilitate, conținînd 200 000 U.I. penicilină Gk pe supozitor, se studiază acțiunea conservantă a activității antibiotice, în timp de un an, folosindu-se ca metode de determinare următoarele :*

a) metoda dializei prin membrană semipermeabilă,

b) metoda rectului izolat,

c) metoda de determinare în sînge după administrare, la iepure și la om.

Supozitor rectal — *Studiu experimental*
Peniciline — *Dozare*
Metode de cercetare — *Sanguinis*
Prepararea medicamentelor — *Iepure*

Într-una din lucrările anterioare s-a studiat și determinat influența pe care o au : metoda de preparare, asepsia și sterilitatea în prepararea și conservarea activității supozitoarelor cu antibiotice și bazați pe aceste rezultate în acest capitol al lucrărilor s-au preparat și studiat supozitoarele cu conținut de penicilină Gk, folosindu-se ca jaloane fixe :

— metoda de preparare a supozitoarelor,

— asepsia metodei de preparare,

— sterilitatea excipientului,

— sterilitatea aparaturii și a ustensilelor,

— și metoda de dozare,

iar ca jaloane valabile

— excipienții

— și substanțele ajutătoare.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Ca metodă de preparare a supozitoarelor s-a folosit metoda topirii și turnării în matrițe.

Ca antibiotic s-a folosit penicilina Gk — pulvere de mărimea între 0,5 și 5 microni.

* Comunicare prezentată la Secția de farmacie, în ședința U.S.S.M., Filiala Brașov din 13.X.1971.

Excipientul a fost sterilizat și controlat înainte de fiecare întrebuințare.

Aparatura, ustensilele și instrumentarul au fost sterilizate prin expunere timp de 20 min. la acțiunea razelor ultraviolete.

Matrițele, halatul și masca sînt expuse, de asemenea, acțiunii razelor ultraviolete timp de 20 min.

Mîinile se spală bine și se șterg cu alcool.

Se determină omogenitatea principiilor medicamentoși suspendați în excipientul de supozitor după turnare.

Supozitoarele se ambalează în staniol și se conservă în borcane de sticlă cu capac de masă plastică care se parafinează, conservîndu-se la temperatura camerii de 18—20°C.

Ca excipienți au fost studiați în paralel 3 excipienți și anume: unt de cacao, unt de cacao în amestec cu lecitină și azulenă și witepsol H_{15}.

Ca metode de dozare s-au folosit următoarele:

Pentru determinarea cantității de antibiotic eliberate de către excipient din supozitor au fost folosite 2 metode:

1. Metoda Muhlemann și Neuenschwander, deci dializa prin membrană semipermeabilă.

2. Metoda rectului izolat.

Pentru determinarea cantității de substanță activă resorbită de mucoasa rectală din supozitorul cu antibiotic, s-a folosit metoda dozării antibioticului în serul sanguin, bazați pe diametrul zonei de inhibiție obținut pe o placă de geloză însămînțată cu microorganism, diametre comparate cu o curbă etalon cu diametre de zone de inhibiție obținute cu soluții cu concentrație din acel antibiotic, cunoscute de la o unitate pînă la 20 de unități/ml metoda fiind aplicată la iepuri și la oameni.

Ca microorganism test a fost folosit Stafilococ Oxford, însămînțat pe plăci de geloză, după metoda clasică.

Citirea diametrului zonelor de inhibiție s-a executat cu ajutorul unui șubler, după 20 de ore de incubație.

Determinările au fost făcute la prepararea supozitoarelor la 3, 6, 9 și 12 luni de conservare, dozările executîndu-se la 30, 60, 120, 180 și 240 min după administrarea supozitorului, făcîndu-se 3 probe și media rezultatelor celor 3 probe, fiind socotită ca rezultat final.

Formulele supozitoarelor folosite

Supozitoarele preparate cu excipient unt de cacao:

Penicilină Gk	200 000 U.I.
Citrat de sodiu	0,100 g
Benzoat de sodiu	0,050 g
Unt de cacao	0,701 g

Supozitoarele preparate cu excipient amestec:

Penicilină Gk	200 000 U.I.
Citrat de sodiu	0,100 g
Benzoat de sodiu	0,050 g
A-unt de cacao	0,715 g

Supozitoarele preparate cu excipient witepsol H_{15}:

Penicilină Gk	200 000 U.I.
Citrat de sodiu	0,100 g
Benzoat de sodiu	0,050 g
Witepsol H_{15}	0,732 g

REZULTATE OBŢINUTE

La supozitoarele unde s-a folosit ca excipient untul de cacao, prin metoda dializei prin membrană semipermeabilă, se obţin următoarele rezultate prezentate în unităţi internaţionale :

Timpul	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
La preparare	18 U.I.	>20 U.I.	>20 U.I.	>20 U.I.	>20 U.I.
La 3 luni	8 ,,	18 ,,	>20 ,,	>20 ,,	>20 ,,
,, 6 ,,	8 ,,	15 ,,	>20 ,,	>20 ,,	>20 ,,
,, 9 ,,	4 ,,	11 ,,	11 ,,	11 ,,	11 ,,
,, 12 ,,	4 ,,	6 ,,	7 ,,	7 ,,	7 ,,

Rezultatele obţinute prin metoda rectului izolat :

Timpul	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
La preparatul	11 U.I.	>20 U.I.	>20 U.I.	>20 U.I.	>20 U.I.
La 12 luni	6 U.I.	7 U.I.	7 U.I.	7 U.I.	7 U.I.

Rezultatele obţinute prin dozare în sînge după administrarea supozitorului la iepuri :

Timpul	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
La preparare	4 U.I.	6 U.I.	7 U.I.	4 U.I.	3 U.I.
La 3 luni	4 ,,	5 ,,	6 ,,	4 ,,	2 ,,
,, 6 ,,	3 ,,	4 ,,	6 ,,	4 ,,	2 ,,
,, 9 ,,	2–3 ,,	3 ,,	3 ,,	2–3 ,,	2 ,,
,, 12 ,,	1 ,,	2 ,,	1 ,,	1 ,,	—

Rezultate obţinute prin dozare în sînge după administrarea supozitorului la om.

Timpul	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
La preparare	3–4 U.I.	6 U.I.	7 U.I.	3–4 U.I.	3 U.I.
La 12 luni	1 ,,	2 ,,	1 ,,	—	—

La supozitoarele, la care la preparare s-a folosit ca excipient amestecul cu bază de unt de cacao, folosit sub denumirea de A-unt de cacao, s-au obţinut următoarele rezultate :

Prin metoda dializei :

Timpul	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
La preparare	8 U.I.	15 U.I.	>20 U.I.	>20 U.I.	>20 U.I.
La 3 luni	6 ,,	15 ,,	>20 ,,	>20 ,,	>20 ,,
,, 6 ,,	6 ,,	15 ,,	>20 ,,	>20 ,,	>20 ,,
,, 9 ,,	4 ,,	6 ,,	9	9 ,,	9 ,,
,, 12 ,,	3 ,,	6 ,,	8–9 ,,	8–9 ,,	8–9 ,,

Prin metoda rectului izolat :

Timpul	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
La preparare	9 U.I.	>20 U.I.	>20 U.I.	>20 U.I.	>20 U.I.
La 12 luni	6 ,,	7 ,,	15 ,,	15 ,,	15 ,,

Rezultatele obținute prin dozare în sînge după administrarea supozitorului la iepure :

Timpul	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
La preparare	5 U.I.	8 U.I.	8 U.I.	4 U.I.	2 U.I.
La 3 luni	5 ,,	7 ,,	8 ,,	4 ,,	2 ,,
,, 6 ,,	4 ,,	6 ,,	6 ,,	3 ,,	1 ,,
,, 9 ,,	2 ,,	4 ,,	2–3 ,,	1 ,,	1 ,,
,, 12 ,,	2 ,,	2–3 ,,	2 ,,	1 ,,	1 ,,

Rezultatele obținute prin dozare în sînge după administrarea supozitorului la om :

Timpul	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
La preparare	4 U.I.	7 U.I.	7 U.I.	4 U.I.	4 U.I.
,, 12 luni	2 ,,	2–3 ,,	2–3 ,,	2 ,,	1 ,,

La supozitoarele, la care la preparare s-a folosit ca excipient H_{15}, s-au obținut următoarele rezultate :

Prin metoda dializei :

Timpul	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
La preparare	15 U.I.	>20 U.I.	>20 U.I.	>20 U.I.	>20 U.I.
La 3 luni	10–11,,	20 ,,	>20 ,,	>20 ,,	>20 ,,
,, 6 ,,	9 ,,	16 ,,	>20 ,,	>20 ,,	>20 ,,
,, 9 ,,	6 ,,	7 ,,	8 ,,	8 ,,	8 ,,
,, 12 ,,	3 ,,	4 ,,	6 ,,	6 ,,	6 ,,

Prin metoda rectului izolat :

Timpul	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
La preparare	15 U.I.	>20 U.I.	>20 U.I.	>20 U.I.	>20 <U.I.
La 12 luni	6 ,,	7 ,,	15 ,,	15 ,,	15 ,,

Prin metoda dozării în sînge, după administrare la iepure :

Timpul	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
La preparare	9 U.I.	15 U.I.	2 U.I.	1 U.I.	—
La 3 luni	8 ,,	12 ,,	1 ,,	1 ,,	—
,, 6 ,,	8 ,,	11 ,,	1 ,,	1 ,,	—
,, 9 ,,	4 ,,	6 ,,	1 ,,	1 ,,	—
,, 12 ,,	1 ,,	2 ,,	1 ,,	—	—

Prin metoda dozării în sînge după administrare la om :

Timpul	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
La preparare	6 U.I.	7 U.I.	2 U.I.	1 U.I.	—
La 12 luni	2 ,,	2–3 ,,	2 ,,	—	—

INTERPRETAREA REZULTATELOR

Privind rezultatele obţinute la dozările probelor prelevate de la metoda dializei prin membrană semipermeabilă, se vede în mod clar că la prepararea supozitoarelor, cele mai mari nivele de cedare a antibioticului din excipientul de supozitor, avem la supozitoarele la care s-a folosit ca excipient, la preparare, witepresolul H_{15}, urmat de către untul de cacao şi numai la urmă se clasează excipientul amestec, denumit în lucrarea de faţă, A-unt de cacao. Aceste rezultate, obţinute la data preparării supozitoarelor, suferă însă modificări pe parcursul conservării, modificări care la sfîrşitul perioadei de un an de conservare, a supozitoarelor, se reflectă în faptul că nivelele cele mai mari şi mai constante de cedare se obţin la supozitoarele preparate cu excipientul amestec, A-unt de cacao, urmat de untul de cacao şi numai ca ultim se clasează vitepsolul care prezintă rezultatele cele mai slabe în conservarea activităţii antibiotice.

Din rezultatele obţinute la dozările efectuate probelor prelevate de la rectul izolat, se poate observa aceleaşi constatări ca şi la metoda anterioară, relevîndu-se calităţile determinante ale celor 3 excipienţi, atît în conservarea cît şi în eliberarea antibioticului din excipient, prin diferenţierea mult mai pregnantă a rezultatelor. Totodată se observă că la metoda rectului izolat rezultatele sînt mai bune decît la metoda dializei prin membrană semipermeabilă.

Rezultatele obţinute prin metoda de determinare a cantităţii de antibiotice în sînge după administrarea supozitorului la iepure, ne demonstrează în modul cel mai elocvent, diferenţierea activităţii antibiotice în funcţie de excipientul din care s-au preparat supozitoarele. În mod pregnant faptul că nivelele de activitate antibiotică în sînge sînt cele mai mari în situaţia cînd s-a administrat iepurelui un supozitor la a cărui preparare s-a folosit ca excipient witepsolul, dar că acest excipient prezintă un mare dezavantaj şi anume că aceste nivele sînt de scurtă durată, aşa de scurtă încît nivelele activităţii antibiotice obţinute chiar la 3 ore după administrarea supozitorului, să aibe o activitate insuficientă, aceasta după o conservare a supozitoarelor timp de 12 luni. Supozitoarele preparate cu excipient unt de cacao, prezintă nivele mai mici decît witepsolul, dar aceste nivele sînt mai constante, ceea ce este favorabil terapeuticii, dar stabilitatea în timp a activităţii antibiotice este mică atît la witepsol cît şi la unt de cacao lucru demonstrat prin aceea că după o conservare de 12 luni, a supozitoarelor cu penicilină Gk, nivelele de activitate in sînge să fie prea mici pentru o activitate terapeutică bună, iar la 4 ore după administrarea supozitoarelor, în sînge, să nu mai găsim nici urme de activitate antibiotică. Rezultatele cele mai bune au fost obţinute cu supozitoarele la a căror preparare s-a folosit, ca excipient, A-unt de cacao, cu toate că la dozarea de la 30 min după administrare, nivelele de activitate în sînge sînt mai scăzute decît la ceilalţi 2 excipienţi, ele fiind totuşi eficace şi constante în timpul celor 4 ore, iar stabilitatea antibioticului la conservare în timp, chiar după 12 luni, este mult mai bună, prezentînd şi după o conservare de un an, nivele active în sînge, şi dacă aceste nivele sînt numai de o unitate.

Calităţile excipienţilor care s-au vădit la metodele de dozare anterioare, se vădesc şi la metoda de dozare în sînge, după administrare la om, identice, venind să întregească convingerea că excipientul care conservă cel mai îndelung, activitatea antibioticului este excipientul amestec cu bază de unt de cacao, folosit sub indicativul de A-unt de cacao.

CONCLUZII

1. Penicilina Gk încorporată în forme farmaceutice, supozitoare, cu excipient amestec de unt de cacao, lecitină şi azulenă, în prezenţa citratului de sodiu şi a benzoatului de sodiu, îşi conservă activitatea antibiotică, cel puţin un an, fapt dovedit prin diametrul zonei de inhibiţie. Curbele de activitate ne demonstrează, că o cantitate de 200 000 U.I. pe supozitor, este suficientă pentru copii pînă la 10 kg, pentru copii mari şi pentru adulţi, fiind necesară o cantitate de 400 000 U.I. pe supozitor, aceasta pentru dozele de întreţinere, pentru dozele de atac fiind necesară administrarea parenterală.

2. Excipientul witepresol H_{15} eliberează cel mai repede penicilina Gk, fapt relevat prin nivelele înalte de activitate obţinute în prima jumătate de oră după administrare, dar aceste nivele dispar repede, fiind necesară administrarea de supozitoare tot la 2 ore. Rezultatele mult mai bune se obţin cu supozitoarele preparate cu excipient unt de cacao şi A-unt de cacao.

3. Se dovedeşte totuşi posibilitatea de preparare de supozitoare cu penicilină Gk, care îşi conservă o activitate eficientă antibiotică şi un an.

Bibliografia la autor.

Articol intrat în redacţie la 8.XI.1971

Indicele de clasificare : 615.779.932—014.181

RÉSUMÉ

Bogdan Mihăesco — L'ÉTUDE DES SUPPOSITOIRES RECTAUX À CONTENU DE PÉNICILLINE Gk. À PROPOS DE LA CONSERVATION DE L'ACTIVITÉ ANTIBIOTIQUE ET DE LA RÉSORPTION DE L'ANTIBIOTIQUE AU COURS D'UN AN

Dans le cadre de ce travail, en utilisant des suppositoires préparés selon la même méthode de préparation et dans les mêmes conditions d'asepsie et de stérilité, contenant 200 000 U.I. de pénicilline Gk pour un suppositoire, on étudie l'action conservante de l'activité antibiotique, au cours d'un an, les méthodes de détermination étant les suivantes :

a) la méthode de dialyse par membrane demi-perméable,

b) la méthode du rectum isolé,

c) la méthode de détermination dans le sang après administration chez le lapin et chez l'homme.

ZUSAMMENFASSUNG

B. Mihăescu — UNTERSUCHUNG DER ZÄPFCHEN MIT PENIZILLIN Gk- GEHALT. ÜBER DIE KONSERVIERUNG DER ANTIBIOTIKAAKTIVITÄT UND DIE ANTIBIOTICARESORBTION IM LAUFE EINES JAHRES

Im Rahmen dieser Arbeit untersuchte man Zäpfchen die durch die selbe Methode und unter gleichen Asepsie- und Sterilitätsbedingungen hergestellt wurden, 200 000 I.E. Penizillin Gk per Zäpfchen enthielten, wobei vor allem die Konservierung der Antibiotikaaktivität im Laufe eines Jahres überprüft wurde, bei Anwendung folgender Methoden:

a) Dialyse durch halbdurchlässige Membranen,

b) Methode des isolierten Rektum,

c) Bestimmungen im Blute von Kaninchen oder Menschen nach der Verabreichung.

SUMMARY

B. Mihăescu — THE STUDY OF RECTAL SUPPOSITORIES WITH PENICILLIN Gk CONTENTS. IN CONNECTION WITH THE STORAGE OF THE ANTIBIOTIC ACTIVITY AND ITS RESORPTION OVER A ONE YEAR PERIOD

In the present study suppositories were prepared according to the same method and in similar conditions of asepsy and sterility, containing 200 000 I.U. of penicillin Gk per unit. The conservant action of the antibiotic activity was investigated over a one-year period. The following methods of determination were employed :

— the method of dialysis through a semi-permeable membrane ;

— the method of the isolated rectum ;

— the method of determination in the blood following administration in the man and in the rabbit.

РЕЗЮМЕ

Б. Михаеску — ИССЛЕДОВАНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ, СОДЕРЖАЩИХ ПЕНИЦИЛЛИН ГК. В СВЯЗИ С СОХРАНЕНИЕМ АНТИБИОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И РЕЗОРБЦИЙ АНТИБИОТИКА В ТЕЧЕНИЕ I ГОДА

В этих своих работах с использованием суппозиториев, приготовленных обычным методом и в обычных условиях аепктики и стерилизации при содержании 200.000 межд. ед. пенициллина Гк в каждом суппозитории, автор исследовал консервирующее действие антибиотика в течение I года, применяя в качестве метода определения следующие методы:

а — диализ через полу проницаемую мембрану

в — метод изолированной прямой кишки;

с — метод определения в крови после назначения кроликам, а также и человеку.

REFERATE

PROPRIETĂŢILE ANTIARITMICE ALE PREPARATELOR ANTITIROIDIENE, V. V. Neveliciuk, Farmakol. i toksikol. 1972, 2, 185

Experienţele au fost făcute pe 179 de şobolani, avînd drept scop să precizeze în ce măsură 6-metiltiouracilul (MTU), marcazolilul (MC), percloratul de potasiu (PC) şi diiodtirozina (DIT), exercită un efect de normalizare a tulburărilor experimentale de ritm cardiac, provocată de injectarea intravenoasă a clorurii de calciu. Preparatele enumerate au fost administrate în stomac odată pe zi timp de 3 zile în următoarele doze : MTU = 100 mkg/kilocorp şi 300 mg/kilocorp, PC = 50, respectiv 100 şi 290 mg/kilocorp, MC = 100 mg/kilocorp, iar DIT = 20 mg, respectiv 100 şi 910 mg/kilocorp. Pentru provocarea fibrilaţiei ventriculare s-a folosit metoda Malinow şi colab. (1953). Animalele au fost narcotizate cu tiopentul de sodiu (40 mg/kilocorp). Soluţia de clorură de calciu 10% a fost injectată în vena femurală. S-a constatat că administrarea prealabilă a substanţelor antitiroidiene iradiate, reduce frecvenţa fibrilaţiei ventriculare provocată de injectarea clorurii de calciu, cea mai eficace din acest punct de vedere fiind diiodtirozina.

În urma studiului făcut s-a tras concluzia că efectul antiaritmic al preparatelor studiate, se datoreşte acţiunii lor directe asupra miocardului.

B. Ivaşcu

CONȚINUTUL HORMONILOR CORTICOSTEROIZI DIN SÎNGE ȘI ȚESUTURI DUPĂ INJECTAREA INTRAVENOASĂ, RESPECTIV INTRAPORTALĂ A HIDROCORTIZONULUI, **S. A. Gasparin, I. F. Maliughin, V. I. Rîkov**, Farmakol, i Toksikol., 1972, 203

Experiențele au fost făcute pe 15 cîini, de ambele sexe, avînd greutatea corporală diferită. La aceste animale s-a determinat repartiția hidrocortizonului și a metaboliților săi, după injectarea pe calea intravenoasă, respectiv intraportală a acestuia în doza de 2 mg/kilocorp. Hormonul a fost diluat în 10 ml de soluție apoasă izotonă de clorură de sodiu. Injecția a fost făcută încet, timp de 1 minut. S-a constatat că în cazul injectării intraportale a hidrocortizonului, aceasta este acumulat în parenchimul hepatic. După 5 minute, concentrația lui depășește nivelul inițial de 2,3 ori. După 30 de minute, concentrația hidrocortizonului și a metaboliților săi scade încet, totuși depășește încă de 1,9 ori valoarea inițială. Conținutul crescut al hidrocortizonului în parenchimul hepatic, se menține ridicat 50—60 de minute și apoi scade în continuare. În cazul injectării intravenoase a hidrocortizonului, se produce scăderea concentrației corticosteroizilor din țesutul hepatic în tot cursul experienței (90 de minute). Se trage concluzia că administrarea în doze mari a hidrocortizonului pe cale orală, sau sub formă de injecții intramusculare sau intravenoase, poate să ducă la epuizarea rezervelor de hormoni endogeni, exercitînd un efect negativ asupra procesului patologic din ficat. Acest lucru nu se produce în cazul injectării hidrocortizonului pe cale intraportală, cînd în parenchimul hepatic se depun cantități importante de corticosteroizi.

B. Ivașcu

UNII FACTORI DE FORMULARE CARE INFLUENȚEAZĂ EFICACITATEA SISTEMELOR DE ELIBERARE A MEDICAMENTULUI, **Dale E. Wurster**, J. Mond. Pharm., 1972, 15, 1, 21—51

S-a putut dovedi în ultimul deceniu că formulările farmaceutice pot afecta răspunsul terapeutic din partea medicamentelor. Astfel, sistemul fizico-chimic al formei farmaceutice, componenții chimici ai sistemului, tratamentul fizic în cursul preparării, starea fizică a medicamentului și forma chimică au importanță în controlul vitezei liberării medicamentului din sistemul fizic spre cel biologic. Lucrarea se referă îndeosebi la preparate orale.

Orice influență care micșorează sau mărește viteza liberării medicamentului, în vederea absorbției sale, este de o mare importanță, dar aceste influențe sînt modificate fie prin procedeele tehnologice sau prin materialele folosite în respectiva formulare și obținerea produsului.

Orice creștere a tăriei (durității) tabletei poate rezulta din cauza componenților, a forței de compresiune sau a ambelor, ceea ce se traduce printr-un timp prelungit de dezagregare, care afectează viteza de dizolvare a medicamentului. Unul dintre factori îl constituie substanțele utilizate ca liant. O mărire a forței de compresiune mărește tăria tabletei și a densității, întîrziind liberarea medicamentului. Tableta se poate rupe și prin mărirea suprafeței de contact crește cantitatea dizolvată în unitatea de timp.

Caracteristicile fizice ale mărimii particulelor (îndeosebi a acelora mici, care oferă o suprafață mare de contact), influențează mult absorbția, atingînd niveluri plasmatice ridicate nu numai pentru tablete, dar și pentru suspensii lichide și suspensii parenterale.

Solubilitatea unui medicament și cinetica sa de dizolvare sînt influențate de forma polimorfă. Forma polimorfă B a palmitatului de cloramfenicol este mai solubilă decît forma A ; ampicilina anhidră este mai solubilă în comparație cu forma de ampicilină trihidrat ; în ambele exemple o mărire a solubilității conduce la niveluri sanguine mai ridicate.

Solubilitatea și viteza de dizolvare pot fi modificate și de forma sub care se găsește medicamentul considerat (tipul de sare, ester etc.).

Chiar componenții chimici dintr-o formulare pot influența transferul pe mai multe căi. Prezența substanțelor insolubile împiedică apa de a penetra tabletele și capsulele și astfel măresc timpul de dezagregare și micșorează viteza de dizolvare a medicamentului, furnizînd niveluri plasmatice scăzute.

Deși adesea se admite că substanțele chimice în stare solidă sînt foarte stabile, procedeele tehnice, cum sînt compresiunea și măcinarea (triturarea), pot modifica forma fizică a solidelor și solubilitatea.

Un parametru fizic care poate fi modificat este coeficientul de distribuție al medicamentului din forma farmaceutică și membrana celulară. Dacă

transferul medicamentului din sistemul fizic spre membrană este mărit prin unele mijloace, atunci coeficientul de permeabilitate al substanțelor în membrană va fi crescut. Astfel, viteza de absorbție a barbitalului este mai mare cu cît crește fracțiunea neionizată.

S-a observat că medicamentele care se leagă puternic de membrană au viteze de transport scăzute. Este, de asemenea, logic de a se admite că energiile mari de activare observate pentru transportul unor compuși rezultă din legarea medicamentului de membrană. Prin urmare, orice influență care tinde să ajute desorbția (micșorarea căldurii de activare pentru desorbție) ar ajuta procesul de transport.

I. Popa

SOMMAIRE

Travaux originaux. Recherches expérimentales Page

Şt. Moisesco — *L'étude des interactions moléculaires de certains dérivés de pyrazolone avec quelques dérivés de nitrofuran en solution aqueuse* 257

Lucreţia Istrătesco-Guţi, Stan Baicou Nicolae — *La mise en valeur des plantes riches en vitamine C, sous forme d'extraits secs (poudres en vrac)* 267

Paraschiva Bârză — *Contributions à l'étude analytique de la Rifampicine. Note III. Le comportement de la Rifampicine vis-à-vis des ions Fe^{3+} et Al^{3+} contenus dans les chlorures* 273

V. Mâşcov, Lellya Roşca — *Contributions à la mise en valeur de l'ergot de seigle indigène. Note II. Étude de l'extraction du total alcaloïdique avec benzène* 281

V. Mâşcov, Constanţa Rizesco — *Contributions à l'obtention de la solasodine à partir du Solanum Laciniatum Ait. indigène. Note III. Variation de la composition du complexe alcaloïdique pendant le stockage de la solution extractive* 291

M. Tămaş — *La détermination quantitative des flavones contenues dans les plantes indigènes de l'ordre des Ericales* 299

D. Popesco, Alina Diaconesco, Sanda Coşereanu — *La détermination du carbonate de sodium qui se trouve dans l'hydrogène carbonate de sodium* 305

Bogdan Mihăesco — *L'étude des suppositoires rectaux à contenu de pénicilline Gk. À propos de la conservation de l'activité antibiotique et de la résorption de l'antibiotique au cours d'un an* 311

Compte-rendus

INHALT

Originalarbeiten. Experimentelle Forschungen Seite

St. Moisescu — *Untersuchung der molekularen Wechselwirkungen einiger Pyrazolon- und Nitrofuranderivate in wässeriger Lösung* 257

Lucreţia Istrătescu-Guţi, Stan Baicu Nicolae — *Verwertung der an Vitamin C reichen Pflanzen als trockene Extrakte (Pulver in Behältern)* 267

Paraschiva Bârză — *Beiträge zur analytischen Untersuchung des Rifampizins. III. Mitteilung. Das Verhalten den Rifampizins gegenüber Fe^{3+} und Al^{3+} Ionen aus Chloriden* 273

V. Mâşcov, Lellya Roşca — *Beiträge zur Verwertung der Hüllen aus einheimischen Roggen. II. Studium der Extraktion der Gesamtalkaloide durch Benzen* . . . 281

V. Mâşcov, Constanţa Rizescu — *Beitrag zum Erhalten von Solasodin aus einheimischen Solanum Laciniatum Ait* 291

M. Tămaş — *Quantitative Bestimmung der Flavone aus einheimischen Pflanzen der Ericales Gruppe* 299

Dan Popescu, Alina Diaconescu, Sanda Coşereanu — *Bestimmung des Natrium karbonates aus Natriumsaurenkarbonat* 305

Bogdan Mihăescu — *Untersuchung der Zäpfchen mit Penizillin Gk-Gehalt. Konservierung der Antibiotikaaktivität und Antibioticaresorbtion im Laufe eines Jahres* 311

Referate

ORSZÁGOS ... KÖNYVTÁRES DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

CONTENTS

Original Contributions. Experimental Studies

Page

St. Moisescu — *The study of molecular interactions of some derivatives of pirazolone with some derivatives of nitrofurane in aqueous solutions* 257

Lucreţia Istrătescu-Guţi, Stan Baicu Nicolae — *Valorification of plants with high vitamin C contents under the form of dry extracts (bulk powder)* 267

Paraschiva Bârză — *Contributions to the analytic study of Rifampicine. Note III. Behaviour of Rifampicine in the presence of Fe^{3+} and Al^{3+} ions from chlorides* 273

V. Mâşcov, Lelly Roşca — *Contributions to the valorification of the indigen variety of Secalis cornuta. Note II. The study of total alcaloid extraction with benzene* 281

M. Tămaş — *Quantitative determination of flavones from indigen plants from the order of Ericales* 291

V. Mâşcov, Constanţa Rizescu — *Contributions to the obtention of solasodine from the indigen Solanum laciniatum Ait* 299

Dan Popescu, Alina Diaconescu, Sanda Coşereanu — *Determination of sodium carbonate from sodium hydrogen carbonate* 305

Bogdan Mihăescu — *The study of rectal suppositories with penicillin Gk content. In connection with the storage of the antibiotic activity and its resorption over a oneyear period* 311

Reviews

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

Стр.

Шт. Моисеску — *Исследования по вопросу молекулярных взаимных реакций между некоторыми производными пиразолона и некоторыми производными нитрофурана в водной среде* 257

Лукреция Истратеску-Гуци, Стан Байку Николае — *Использование растений богатых содержанием витамина С в форме сухих вытяжен (общего порошка)* 267

Параскива Бырзэ — *К вопросу анализа препарата Рифампицин. Сообщение III. Аспекты Рифампицина в отношении ионов Fe^{3+} и Al^{3+} содержащихся в хлористых солях* 273

В. Мышков, Лели Рошка — *К вопросу использования сырья местных маточных рожков. Сообщение II. Исследование общей алкалоидной вытяжки с применением бензена* 281

В. Мышков, Констанца Ризеску — *К вопросу получения соласодина из местного вида растения Solanum lancinatum Ait.* 291

М. Тамаш—*Количественное определение флавонов в местных растениях семейства Ericales* 299

Дан Попеску, Алина Диаконеску, Санда Кошеряну — *Определение карбоната натрия содержащегося в водороде карбоната натрия* 305

Богдан Михаеску — *Исследование суппозиториев содержащих пенициллин Гк. В связи с сохранением антибиотического действия и резорбции антибиотика в течение I года* 311

Рефераты

FARMACIA Nr. 5/1973

1973 OKT 2. 71

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

SUMAR

Lucrări originale. Cercetări experimentale Pag.

St. Moisescu — *Studiul interacțiilor moleculare ale unor derivați de pirazolonă cu unii derivați de nitrofuran în soluție apoasă* 257

Lucreția Istrătescu-Guți, Stan Baicu Nicolae — *Valorificarea plantelor bogate în vitamina C, sub formă de extracte uscate (pulberi în vrac)* 267

Paraschiva Bârză — *Contribuții la studiul analitic al rifampicinei. Nota III. Comportarea rifampicinei față de ionii* Fe^{3+} *și* Al^{3+} *din cloruri* 273

V. Mâșcov, Lellya Roșca — *Contribuții la valorificarea cornului de secară indigen. Nota II. Studiul extracției totalului alcaloidic cu benzen* 281

V. Mâșcov, Constanța Rizescu — *Contribuții la obținerea solasodinei din* Solanum *laciniatum ait. indigen* 291

M. Tămaș — *Determinarea cantitativă a flavonelor din plantele indigene ale ordinului Ericales* 299

D. Popescu, Alina Diaconescu, Sanda Coșereanu — *Determinarea carbonatului de sodiu din hidrogen carbonatul de sodiu* 305

Farm. B. Mihăiescu — *Studiul supozitoarelor rectale cu conținut de penicilină Gk. referitor la conservarea activității antibiotice și resorbția antibioticului în timp de un an* 311

Referate

„Taxele poștale plătite în numerar pe anul 1973, conform aprobării D.P.D.P. Nr. 137/7225/1972"

I.P.I. - c. 2791

41.500

Lei 6

E 2159

R REFERÁLVA

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACŢIE:

Redactor responsabil: prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct: prof. E. CIONGA
Secretari de redacţie: conf. ŞT. TĂMĂŞDAN
farm. VASILICA-TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEŞAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, prof. D. CONSTANTINESCU, prof. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), prof. L. ENESCU (Iaşi), conf. Z. FĂRŞIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureş), farm. M. LUPAŞ, farm. AL. MATEI (Piteşti), prof. GH. NICULESCU, conf. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ŞTEFĂNESCU, conf. N. ŢUCHEL

6

IUNIE 1973

CONTENTS

Page

The Professor dr. Al. Ionescu-Matiu has reached the age of 90 321

Homage to the Pharmacologist and Chemist, Reserve General dr. Al. Ionescu-Matiu, Honoured University Professor, on the occasion of his 90th anniversary 322

General Reports

Fl. Mitrache — *Physical and chemical aspects and toxicological considerations on vanadium* 325

Original contributions, experimental studies

C. Baloescu — *Infrared spectrophotometry applied to the quantitative determination of sulphonamides. Note II. Dosage of sulphadimidine, sulphathiazole and of sulphamethoxazole* 331

I. Grecu, P. Marcu — *Complex anions in the analysis and the control of drugs. Application to the dosage of diazepam.* 339

L. Enescu, I. Nica — *Variation in the toxicity of a hypotensive substance* 347

I. Ciulei, Aurica Chihaia, N. Bețiu — *The chemical study of the seeds of Prunus armeniaca var. communis* 353

V. Arieșan, Zenaida Cojocaru, Doina Ghiran, Elena Chindriș, Minodora Juga, Fl. Gagiu, C. Nistor, Al. Cacoveanu — *Studies on some synthetic anti-trichomonas drugs. N-substituted amides of the p-nitro-benzoic acid* 357

L. Avram, Victoria Ursu- Kenyeres, I. Ursu-Kenyeres — *2-Styryl 4(3H)-quinazolonic derivatives. Note I. Condensation of 2-methyl-4(3H) quinazolon-3-il-acetic acid with benzaldehyde* 365

Angela Voicu, I. Popa — *Electrophoretic separation of some major and minor tranquillizers* 373

I. Schwartz, S. Leucuța — *Contributions to the study of the interaction between drug substances and the adjuvants employed in the pharmaceutical technique. Note III. Interaction of atropin sulphate with sodium laurylsulphate* 379

Reviews

Surveys

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8—10 Telef. 13.89.73

VOLUMUL XXI Numărul 6 IUNIE 1973

SZABÓ KÖZPONTI KÖNYVTÁR

Profesorul dr. Al. Ionescu-Matiu a împlinit 90 de ani

Anul acesta prof dr. Al. Ionescu-Matiu împlinește vîrsta de 90 de ani, prilej, pentru cei care-l iubesc și îl stimează, să-i aducă un respectuos omagiu pentru activitatea desfășurată ca farmacist militar, ca dascăl în învățămîntul farmaceutic și ca om de știință.

Ca farmacist militar a activat în laboratoarele de biochimie și toxicologie ale armatei și a organizat laboratoarele experimentale de protecție contra gazelor de luptă. A făcut parte din comitetul de redacție al Revistei Sanitare Militare în coloanele căreia a făcut cunoscută o parte din lucrările sale, colaborînd timp de un sfert de veac la această revistă.

Ca dascăl, a predat cursul de chimie biologică și toxicologie, iar din anul 1926 a funcționat ca profesor de chimie farmaceutică la Iași și din anul 1938 la Facultatea de Farmacie din București.

A fost un activist de frunte al Societății farmaciștilor militari și al Societății de Științe Farmaceutice, animînd cadrele tinere în cercetare.

Întreaga sa activitate științifică reflectă preocupările din sectoarele în care a activat ca farmacist militar și om de învățămînt, toate lucrările avînd finalitate practică prin rezolvarea problemelor ivite în activitatea sa profesională.

Cercetările în domeniul biochimiei au contribuit la stabilirea mai multor metode biochimice pentru microdozarea elementelor. Astfel, metoda fericianică s-a impus în laboratoarele clinice și cele ale armatei ca cea mai exactă și a fost larg folosită și în laboratoarele biochimice din alte țări, pentru dozarea glucozei în urină. De altfel, metoda Hagedorn-Jenssen este inspirată și bazată pe principiul metodei Ionescu-Matiu.

Metoda volumo-colorimetrică fototungstică a fost, de asemenea, o punere la punct pentru determinarea acidului uric din urină și din sînge.

Cercetarea pigmenților biliari din urină se folosește încă în laboratoarele clinice, datorită sensibilității și simplității sale.

Dintre lucrările publicate în controlul medicamentului, metoda mercurimetrică a fost aplicată cu succes pentru dozarea unor substanțe

medicamentoase care conțin ionii de mercur în constituția lor sau care precipită cu ionii de mercur.

Metodele prof. Al. Ionescu Matiu sînt larg citate în revistele de specialitate, în tratate și au găsit o aplicație largă în practică.

Ca o recunoaștere a meritelor sale pe tărîm științific, a fost ales membru de onoare al Societății de Chimie industrială din Paris și membru corespondent al Academiei de Farmacie din Paris și din Madrid.

La împlinirea vîrstei de 90 de ani, noi toți elevii și prietenii profesorului Ionescu Matiu, îi urăm deplină sănătate, spre a fi prezent cît mai mulți ani printre noi și să ne îndrume cu sfatul său.

Profesor Dr. Docent *P. Ionescu Stoian*

Omagiu farmacistului-chimist General rezervă dr. Alexandru Ionescu-Matiu Profesor Universitar Emerit, cu ocazia împlinirii vîrstei de 90 de ani

La data de 25 iunie 1973 profesorul dr. Alex. Ionescu-Matiu împlinește vîrsta de 90 de ani.

Cu acest prilej considerăm de datoria noastră, ca foști elevi, să aducem un omagiu personalității sale pentru activitatea științifică, didactică militară și profesională.

După susținerea examenului, obține diploma de farmacist în București în anul 1906. Ca student, a fost intern al spitalelor Eforiei. Farmacistul Alex. Ionescu-Matiu a fost a doua promoție de elevi farmaciști care au intrat în Institutul Medico-Militar. După obținerea titlului academic de licențiat în farmacie, a fost avansat sublocotenent și repartizat la farmacia Centrală a Spitalului Militar București condusă de farm. maior Bartolomeu.

În anul 1911 (reușind la concurs) obține bursă pentru studii în străinătate și pleacă la universitatea din Geneva unde se înscrie pentru doctorat la Laboratorul de chimie fizică condus de prof. Philippe Guye.

În anul 1913 obține doctoratul în științele fizico-chimice cu lucrarea „Contribution a l'étude du mecanisme de l'inversion de Walden". Se întoarce în țară și, după terminarea campaniei din Balcani (octombrie 1913), este trimis la specializare, la Paris, la Institutul „Pasteur" (prof. Gabriel Bertrand), la Spitalul St. Louis și la Spitalul militar Valde Grace din Paris.

Se întoarce în mai 1914, ia parte la primul război mondial ca farmacist la o ambulanță divizionară (1916) și apoi în anul 1917 ca farmacist-șef la armata I-a.

După terminarea războiului, în anul 1918, prof. dr. St. Minovici l-a numit conferențiar universitar de chimie biologică și toxicologie la Facultatea de Farmacie din București și chimist-legist la Institutul Medico-Legal.

În noiembrie 1918, farm. lt. colonel dr. Alex. Ionescu-Matiu este numit șef al Laboratorului Central de Chimie al armatei. Se ocupă intens de reorganizarea și dotarea laboratorului, care în timpul războiului fusese transformat de nemți în spital și asigură buna lui funcționare, chiar de la începutul anului 1919, pentru analizele curente de chimie biologică, iar mai tîrziu s-a organizat și secția de chimie industrială cu aparatură și reactivii aduși din refugiu de farm lt. col. dr. Vătășeanu.

Pentru executarea lucrărilor curente de analize chimico-medicale a fost ajutat de farm. cpt. I. Bibescu și farm. lt. dr. Vîrgolici și alți farmaciști stagiari.

În afară de lucrările de laborator necesare spitalului, în acest laborator s-au efectuat o serie de lucrări științifice originale, care au fost publicate atît în revistele din țară cît și cele din străinătate. Din aceste lucrări executate fie singur, fie în colaborare, cităm :

1. „Sur l'identification au point de vue chimico-légal, d'une farine qui a subi l'acte de panification".

2. „Contribution à l'étude des intoxications par le sousnitrate de bismuth".

3. „Contribuții la studiul separării ptomainelor de alcaloizii vegetali" în cercetările toxicologiei.

4. „Sur le dosage de la glucose dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien".

5. „Sur le dosage de la glucose dans les glucosides".

6. „Sur le chimisme des glucosuries diabetignes".

7. „Sur le défécation du sang en vue du dosage de l'urée".

8. „Nouvelle méthode volumetrique pour le dosage des alcaloides".

9. „Étude comparative de quelques procédés chimiques pour le dosage de la glucose".

10. „Procédé simplifié pour le dosage de l'acide urique dans le sang".

Farm. dr. Ionescu Matiu a creat în domeniul chimiei farmaceutice 3 mari capitole și anume : zaharimetria fericianică, mercurimetria și volumo-colorimetria, capitole menționate și descrise în toate tratatele clasice din țară și străinătate.

În anul 1921, în laborator se efectuează o serie întreagă de cercetări prin analiza apelor minerale de la Băile Herculane.

Farm. colonel dr. Ionescu Matiu împreună cu prof. dr. St. Minovici a înființat Societatea de Științe Farmaceutice al cărui secretar general a fost timp de 10 ani. El a fost delegat oficial la diferite congrese internaționale de chimie, unde a prezentat lucrări originale și a fost numit membru corespondent al Academiilor de Farmacie din Paris și Madrid.

La 5 martie 1924, a fost mutat în Minister la Direcția 11 tehnică spre a se ocupa cu organizarea noului serviciu al gazelor de luptă și a materialului de protecție precum și cu înființarea laboratoarelor de studii și cercetări respective, fiind însărcinat și cu predarea cursurilor de chimia gazelor de război pentru ofițerii combatanți.

În acest scop, a fost trimis la Paris împreună cu colonelul de artilerie Gh. Popescu și farm. cpt. Constantin Hîrșovescu.

La al III-lea Congres Internațional de Medicină și Farmacie militară, ținut la Paris în aprilie 1925, farm. col. Ionescu Matiu prezintă referatul „Analiza materialului de pansament și de sutură" în care a fost expusă și metodologia analitică.

În anul 1926, fiind numit profesor titular de chimie farmaceutică la Facultatea de Farmacie din Iași, a fost mutat ca farmacist șef al corpului 4 Armată. Aici rămîne pînă în anul 1935 cînd a fost transferat ca profesor la Facultatea de Farmacie din București în urma concentrării Învățămîntului Farmaceutic în București, iar cu serviciul militar la Farmacia Centrală a Spitalului Militar Central București.

În anul 1936, farm. col. dr. Ionescu-Matiu a urmat cursul de comandament pentru examenul de general la care, reușind, a fost avansat Colonel cu stea de general.

În mai 1937 a fost numit farmacist-șef al Armatei și director al direcției Farmaceutice din Ministerul Apărării Naționale.

Profesorul dr. Ionescu-Matiu a fost acela care, în anul 1937, în calitate de vice-președinte al Congresului Internațional de Medicină și Farmacie Militară ținut la București, a participat în mod activ la organizarea acestei manifestări științifice internaționale.

Cu acest prilej a prezentat lucrarea științifică „Utilisation de la volumétrie en analyse".

În toamna anului 1937 a apărut o lege pentru reducerea cu 3 ani a limitei de vîrstă a ofițerilor. În baza acestei legi, farm. col. prof. dr. Ionescu-Matiu a fost trecut ca ofițer în rezervă pe data de 1 noiembrie 1937.

A fost avansat general de rezervă pe data de 1 iunie 1938 prin Decretul nr. 2 077/1938 Mon. Of. nr. 124/1938.

Deși trecut în cadrele ofițerilor de rezervă, totuși legat de activitatea științifică a corpului farmaceutic militar, în martie 1943 prof. dr. Ionescu Matiu împreună cu prof. dr. I. Vintilescu și prof. dr. C. N. Ionescu au făcut o vizită de informare la laboratorul central de chimie al armatei care, în perioada respectivă, era condus de farm. chimist lt. colonel dr. Ștefănescu Victor.

Prof. dr. Al. Ionescu Matiu a continuat să funcționeze ca profesor la Facultatea de Farmacie din București pînă în anul 1949 cînd a fost pensionat dar a continuat activitatea sa științifică ca profesor consultant.

În anul 1963 i s-a conferit medalia „Institutului Pasteur", din Paris. În același an a fost decorat cu „Ordinul Muncii cls. I".

Ministerul Învățămîntului, în anul 1964 i-a decernat titlul științific de „profesor universitar emerit".

Profesorul Ionescu Matiu este membru al Academiei de farmacie din Paris. El a contribuit la organizarea și dezvoltarea științelor chimico-farmaceutice și a învățămîntului farmaceutic din țara noastră.

Urmărind cu totul și cu totul succint firul vieții profesorului Al. Ionescu Matiu, nu poți să nu remarci pe omul Ionescu-Matiu care, în permanență, este un strălucit exemplu de bunătate și omenie, de dragoste pentru profesia de farmacist și de țara sa.

Lt. colonel rez. *Victor Ștefănescu*
Farmacist și chimist
Conf. dr. farm. *Zizi St. Fârșirotu*

REFERATE GENERALE

Aspecte fizicochimice și considerații de ordin toxicologic privind elementul vanadiu

Farm. Fl. Mitrache

Doctorand la Catedra de toxicologie, Facultatea de farmacie din București

REZUMAT *Datorită proprietăților sale fizico-chimice și mecanice, vanadiul este întrebuințat din ce în ce mai mult în industrie. Aceasta a dus, ca și în cazul altor elemente, la pericolul de intoxicații nu prea grave, însă cu timpul au devenit mai frecvente și chiar mortale.*

În toate țările unde industria este dezvoltată sau se dezvoltă impetuos, întrebuințarea vanadiului este însoțită de un studiu amănunțit din punct de vedere toxicologic, în scopul apărării sănătății tuturor acelora care în cursul procesului tehnologic vin în contact cu acest element sau compușii lui.

Așa încît, avînd în vedere importanța deosebită a apărării sănătății muncitorilor, am considerat că lărgirea studiului vanadiului din punct de vedere toxicologic prezintă un interes practic deosebit.

Toxicologie, vanadiu
Asistența muncitorilor din întreprinderi

ASPECTE FIZICO-CHIMICE

A. *Proprietăți fizice*. Vanadiul este un metal cenușiu, lucios. Obținîndu-se foarte greu în stare pură, toate caracteristicile sale numerice obținute au numai o valoare relativă.

Densitatea vanadiului de puritate 99% este 6.

În ceea ce privește *proprietățile mecanice și capacitatea de a fi prelucrat prin presiune* reține atenția faptul că vanadiul rezistă bine la transformările mecanice. Vanadiul tehnic este destul de dur, zgîrie sticla sau chiar cuarțul. Este casant. De remarcat că aceste proprietăți și în special duritatea și fragilitatea nu se datoresc proprietăților metalului pur, ci prezenței impurităților (nitruri, carburi etc.).

Punctul de topire și fierbere. Vanadiul de puritate 99% se topește la 1 700°. El este unul dintre cele mai volatile metale la temperatura de 3 000°.

B. *Proprietățile chimice* concordă cu poziția pe care o ocupă sistemul periodic al elementelor, găsindu-se în subdiviziunea A a grupei a V-a, ocupînd locul 23 și avînd greutatea atomică 50,942. După poziția pe care o ocupă posedă deci proprietățile elementelor de tranziție (20, 24).

Din punct de vedere analitic face parte din grupa hidrogenului sulfurat (25).

Vanadiul are valență variabilă certă între +2 și +5, iar după cum arată Duval (10) chiar între +1 și +7.

Combinațiile lui cele mai stabile sînt cele în care este trivalent și pentavalent.

Vanadiul se află de obicei sub formă de cation în combinațiile în care se găsește la trepte inferioare de valență și sub formă de anion în combinațiile în care se găsește la trepte superioare de valență.

Exemple : VSO_4 ; VCl_2 ; $NaVO_3$ (10, 24).

Excepții : VF_5 ; VCl_4 ; (10, 24).

În privința *metodelor de separare*, literatura de specialitate (10) menționează că vanadiul fiind unul dintre elementele cele mai răspîndite și găsindu-se totdeauna alături de alte elemente, pentru determinarea sa calitativă și cantitativă se impune necesitatea de a fi separat. În acest demniu sînt cunoscute numeroase metode (10). După unii cercetători (17, 18) se pare că cromatografia ar da rezultatele cele mai satisfăcătoare.

Identificarea vanadiului se poate face prin numeroase reacții atît pe cale uscată, cît și pe cale umedă (10).

Determinarea cantitativă se face prin diverse metode și anume : gravimetrice, volumetrice, optice, electrometrice, cromatografice și alte metode (10).

Referitor la aceste metode, literatura de specialitate menționează că :

— dozările titrimetrice se bazează pe diferențele de potențial corespunzătoare valențelor sale, cele mai utilizate fiind corespunzătoare treptelor de valență IV și V (23) ;

— dozările colorimetrice și spectrofotometrice sînt foarte întrebuințate, constînd din utilizarea fie a reacției cu apă oxigenată sau în folosirea soluției cloroformice a complexului vanadiu-cupferon care permite să se dozeze de la 0 la 70 μg vanadiu (5).

Dintre toate metodele de determinare, literatura consultată menționează că cea spectrografică ar fi cea mai sensibilă, însă prezintă dezavantajul că unele impurități interferînd ar erona rezultatele (5).

În ultimul timp, literatura de specialitate menționează dozarea izotopului de ^{48}V prin radioactivitatea neutronică (7).

CONSIDERAȚII DE ORDIN TOXICOLOGIC

Vanadiul este unul dintre elementele cu mare importanță industrială, așa încît, contactul cu acest metal poate fi întîlnit în diverse domenii de activitate, ca : extracția din mine a minereurilor care-l conțin, transportul minereurilor, contactul cu zgurile vanadifere, cu funinginea (fumul) sau reziduuri care rezultă de la prelucrarea țițeiului, elaborarea ferovanadiurilor și a oțelurilor de tăiere rapidă. De asemenea, accidentele (intoxicațiile) pot rezulta și ca urmare a preparării principalilor compuși de vanadiu și în special a anhidridei vanadice, care este folosită în cantități importante în diverse domenii, cum ar fi :

— cataliza diferitelor reacții (la fabricarea acidului sulfuric, a anhidridei ftalice, etc.). ;

— sicativ pentru picături ;

— pigment pentru decorul sau colorarea ceramicei.

Din literatura consultată rezultă că la originea celor mai numeroase accidente ar sta praful de anhidridă vanadică (22), semnalîndu-se

intoxicații profesionale destul de frecvente la muncitorii care lucrează la fabricarea anhidridei vanadice (V_2O_5).

În vecinătatea cuptoarelor electrice în care sînt topite ferovanadiurile există de asemenea pulberi vanadifere, astfel încît Roschin (26) arată că s-au putut doza pînă la 16,5 mg V/m^3 în atmosfera unor asemenea uzine și că de asemenea au fost semnalate accidente.

Balestra și Molfino (4) semnalează faptul că praful care rezultă din manipularea cenușei de țiței este uneori foarte bogat în anhidridă vanadică, ajungîndu-se pînă la 75%.

Williams (33) arată că în urina muncitorilor care lucrează într-o astfel de atmosferă (bogată în cenușe de țiței) s-a putut doza o cantitate de 0,4 mg/litru.

Unii cercetători (1) arată că dintre compușii vanadiului, mai toxici sînt acei care-l conțin sub formă de anion, semnalînd totodată că sub formă de metavanadat ar fi mai toxic decît ortovanadatul. Aceiași cercetători afirmă că vanadiul nu se acumulează și că eliminarea se face în mod convenabil.

Franke și colab. (11) arată că sub formă de metavanadat de sodiu administrat intraperitoneal, la șobolan doza minimă mortală este de 4—5 mg/kilocorp, fiind asemănătoare cu aceea a arsenitului de sodiu.

Dalhamn și colab. (8) arată că DL_{50} este de 20,4 mg vanadiu/kilocorp de animal, sub formă metavanadatului de amoniu, administrat în injecția hipodermică la șoareci albi.

Carozzi (6) arată că praful de anhidridă vanadică, dispersat în aerul atmosferic, este mortal pentru pisică într-o concentrație de 5 mg/litru la o expunere de 5 minute.

Studiind toxicitatea anhidridei vanadice, Roschin (26) arată că șobolanul este intoxicat prin ședere timp de 2—4 luni într-o atmosferă care conține 0,01—2 mg/litru de anhidridă vanadică. Tot el arată că aerosolii care rezultă din manipularea ferovanadiurilor sînt mai puțin toxici decît acei ai anhidridei vanadice.

Daniel și colab. (9), referindu-se la metavanadat, semnalează faptul că dacă dozele zilnice sînt foarte mici, metavanadatul poate fi ingerat de șobolan timp îndelungat fără accidente.

Alți cercetători (2) leagă toxicitatea vanadiului de acțiunea sa perturbatoare asupra metabolismului sulfului.

Studiindu-se efectele vanadiului asupra creșterii producției și compoziției chimice a porumbului, printre altele s-a constatat că doza toxică pentru această plantă este în concentrații mai mari de 0,05 părți per milion (ppm), la doze mai mici (sub 0,05 ppm), constatîndu-se o creștere a producției în mod simțitor și o îmbunătățire considerabilă a calității produsului (27).

Schwarz și colab. (15), prin administrarea vanadiului în diferite concentrații și sub diferite forme de compuși, printre altele, au ajuns la concluzia că activitatea compușilor de vanadiu nu este identică și anume : ortovanadatul de sodiu este eficace, metavanadatul este fără activitate și pirovanadatul fără influență.

Alți cercetători (12) referindu-se la gruparea moleculară a compușilor organici, ca și aceea a compușilor anorganici, arată că are o influență certă asupra proprietăților fizice și toxice, scoțînd în evidență faptul că vanadiu este mai mult sau mai puțin toxic, după natura compusului : pirovanadații ($H_4V_2O_7$) sînt mai toxici decît metavanadații (HVO_3) și mai ales decît ortovanadații (H_3VO_4).

Trelles și colab. (30) au stabilit concentrația maximă de vanadiu permisă în apa de băut care este de 0,1 mg/litru.

Uhniat și colab. (32), procedînd la epurarea apei reziduale industriale de conținutul în vanadiu arată că au fost îndepărtați compușii toxici de vanadiu din apa reziduală de către complecșii cu ioni de fier sau aluminiu la pH 8. Din apa reziduală, cu un conținut de 248 mgV/litru, după tratare cu o sare de fier și adăugare de hidroxid de amoniu pînă la pH de 8,5—9 și după un timp de 2 ore, suspensia de Fe + V s-a decantat, în final supernatantul conținînd 1 mg V/litru.

Ishibashi și colab. (13), studiind compoziția chimică a apei din punctul de vedere al conținutului în crom, cadmiu și vanadiu din Tokio-Bay, au găsit pentru vanadiu o concentrație de 79 părți per milion.

Thompson și colab. (29), analizînd o porțiune atmosferică, au stabilit concentrațiile minime pentru mai multe elemente, printre care și vanadiu, pentru acesta găsind valori cuprinse între 0,01 și 0,003 $\mu g/m^3$.

Keenan și colab. (14), studiind compoziția chimică a plămînilor proveniți de la minerii de cărbuni din Virginia de vest decedați, semnalează prezența vanadiului, stabilind că concentrația sa este de 10 ori mai ridicată în limfa excrescențelor hilare decît aceea a țesutului pulmonar.

Tsao-Fu-Pao și colab. (31), făcînd un studiu al elementelor din apa termală, au găsit o concentrație în vanadiu de 220 μg/litru.

Kulieva (16), studiind efectul vanadiului asupra intensității consumului de oxigen de către cobai *(guinea pigs)*, a ajuns la următoarele constatări :

— nu au fost observate schimbări semnificative privind consumul de oxigen după administrarea unei doze de 1 mg/kilocorp (0,008$^0/_0$ soluție de Na VO_3) ; la o doză de 3,2 mg/kilocorp/24 de ore (0,025 mg$^0/_0$) se observă o scădere a cerinței de oxigen pînă la a 15-a zi de la administrare. Nu a fost observat acest fenomen după administrarea de Na VO_3 soluție în concentrație de 1 mg$^0/_0$;

— la concentrația de 40 mg$^0/_0$ soluție, rezultă o scădere a consumului de oxigen pînă la a 9-a zi de la administrare : la doze mai mari de $NaVO_3$ (126 mg$^0/_0$ soluție), se constată moartea animalelor între a 5-a și a 10-a zi ;

— înaintea morții a fost observată o scădere în cerința de oxigen, în comparație cu animalele de control.

Doza cea mai mare de $NaVO_3$, 240 mg/kilocorp/zi (1 600 mg$^0/_0$ soluție) cauzează moartea tuturor animalelor în interval de 3 zile.

Bala și colab. (3), studiind potențialul terapeutic al sulfatului de vanadil in tuberculoza experimentală la șoareci, au stabilit că DL_{50} = 560 mg/kilocorp și DL_{100} = 800 mg/kilocorp.

Antidoturi și profilaxie. Literatura de specialitate menționează 1,3-ditiolul (2). Sărurile de calciu și de sodiu ale acidului etilendiaminotetraacetic (complexon II) protejează șoarecii cărora li s-a administrat în peritoneu o doză de metavanadat de amoniu corespunzătoare la DL_{95}. Pentru o detoxicare maximă într-un timp minim de 2 ore este suficientă o cantitate chiar mai mică decît o milimoleculă (mM) a compusului organic pentru un miliatom de vanadiu (21).

Unii cercetători (8, 19, 28) arată că 2,3-ditiolul (B.A.L.), antidot clasic, în acest caz nu are influență protectoare în timpul acțiunii vana-

diului ; această substanţă are numai un efect de inversare a acţiunii hipotensive a metavanadatului de amoniu în injecţie intravenoasă sau în injecţie hipodermică la pisică şi iepurele de casă, fără să influenţeze efectul toxicului asupra respiraţiei (8, 19).

În privinţa profilaxiei trebuie să fie luate următoarele măsuri :

— localurile industriale trebuie să fie bine amenajate şi să posede toate instalaţiile proprii pentru a împiedica producerea prafului sau a vaporilor care conţin compuşi ai acestui metal (ventilaţie, aspiraţie) ;

— lucrătorii în mod obligatoriu vor trebui să poarte mască şi să respecte regulile clasice de igienă ;

— din momentul angajării, controlul medical periodic va trebui să se facă muncitorilor pe toată durata activităţii lor profesionale.

CONCLUZII

Datorită proprietăţilor sale fizico-chimice şi mecanice, vanadiul ca atare sau compuşii săi au întrebuinţări în cele mai variate domenii.

Compuşii săi, în care se găseşte sub formă de anion, sînt mai toxici decît aceia în care se găseşte sub formă de cation, anhidrida vanadică fiind cea mai toxică, comparabilă din acest punct de vedere cu anhidrida arsenică.

Diferiţi compuşi de vanadiu, din punct de vedere toxicologic, au comportări diferite atît pentru regnul animal, cît şi pentru cel vegetal. Din acest punct de vedere, datele furnizate de literatura de specialitate consultată sînt contradictorii, fapt care determină un studiu mai aprofundat.

Proprietăţile toxice ale compuşilor de vanadiu au determinat o serie de cercetări în cele mai diferite domenii.

Pentru prevenirea intoxicaţiilor se impun măsuri speciale, ca şi în cazul altor elemente cu proprietăţi toxice.

BIBLIOGRAFIE

1. TALVITIE, WAGNER — *An. Asoc. Quim. Argentina,* 1934, *22, 176* B ; C.A. 1935, 29, 1 886 ; *Arch. Industr. Hyg.*, 1953, 8, 406.
2. BARRON, KALNITSKY — *Biochem. J.*, 1947, 41, 346 ; MAINTAIN, BELKER, STOKINGER — *Arch. Industr. Hyg.*, 1953, 8, 406.
3. BALA YU M., ZAVARAZHNOV V. Y., KOPLYLOVA L. M. — *Farmakol. i Toksikol.*, 1971, *34*, 3, 346—348.
4. BALESTRA, MOLFINO — *Rass. Med. Industr.*, 1942, 13, 5.
5. BERTRAND D. — Thèse Doct. ès Sc., Ed. Jouve, Paris, 1941.
6. CAROZZI L. — *Riv. Infort. Mal. prof.*, 1953, 40, 921 ; *Chimie et Ind.*, 1954, 71, 742 ; FRANKE W., MOXON — *J. Pharmacol — exp. Ther.*, 1937, 61, 89.
7. COMAR D., CHEVALLIER E. — *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)*, 1967, *49*, 10, 1 357—1 367.
8. DALHAMN T. ; FORSSMAN S., GÖSTA SJÖBERG S. — *Acta. pharmacol. (Kbh.)*, 1953, 9, 11 ; C.A. 1953, 47, 10 710.
9. DANIEL P. E., LILLIE D. R. — *U. S. Publ. Hlth. Repts.*, 1938, 53, 765 ; C.A., 1938, 32, 5 503.
10. DUVAL C. — Traité de microanalyse minérale, vol. 2, Paris, 1955, p. 111—151.
11. FRANKE W., MOXON L. A. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1936, 58, 459 ; 1937, 61, 89 ; *Arch. Mal. prof.*, 1938, 11, 432.
12. IOANID I. N. — Toxicologie, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1965, p. 49.
13. ISHIBASHI. MASAYOSHY, ULDA, SHUNZO, YAMAMATO, YOSHIKAZU — *Shikoku Acta. med.*, 1970, *26*, 4, 189—194.

14. KEENAN, ROBERT G., CRABLE, JOHN V. ; SMALWOOD A. W. ; CARLBERG, JOHN R. — *Amer. industr. Hyg. Ass. J.*, 1971, *32*, 6, 393—7.
15. SCHWARTZ K., MILNE D. — *Sciens*, 1971, *174*, 4 007, 426—428.
16. KULIEVA T. Kh. — *Ser. Biol. Nauk.*, 1970, 4, 53—57.
17. LACOURT A., SOMMEREYNS G., GEYNDT De E., BARUH J., GILLARD J. — *Mikrochemie ver. Mikrochim. Acta*, 1949, 34, 215 ; BURSTALL M. F., DAVIES R. G., LINSTEAD P. R., WELS A. R. — *J. chem. Soc.*, 1950, 516 ; POLLARD H. F., Mc. OMIE W. F., STEVENS M. H. — *J. chem. Soc.*, 1951, 470, 771 și 1 863.
18. LEDERER E. — *Analyt. chim. Acta*, 1952, 7, 458.
19. LUSKY, BRAUN, LANG — *J. Industr. Hyg.*, 1949, 31, 301.
20. MATEESCU V. — Lucrare de diplomă, 1967.
21. MITCHELL G. W. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1953, 83, 346.
22. MORETTE A. — Homage au Doyen René Fabre — Extrait.
23. MORETTE A., GAUDEFROY — *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1951, 18, 73. 1954, 21, 956. GAUDEFROY G. — *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1954, 21, 1 222.
24. NENIȚESCU D. C. — Chimie generală, Ed. tehnică, București, 1963, p. 707—709.
25. RIPAN R., POPPER F., LITEANU C. — Chimie analitică, Ed. tehnică, București, 1957, p. 205—207.
26. ROSCHIN V. I. — *Gig. i. Sanit.*, 1952, 11, 49 ; C A., 1953, 47, 4 011.
27. SINGH. BRAJA, BHOOSAN — *Plant. Soil.*, 1971, *34*, 1, 209—213.
28. SJÖBERG — *Nord méd.*, 1949, 41, 500 : 1949, 42, 1 709, 1950, 43, 117 ; *Acta. med. scand.*, 1950, 138, 238 (suppl) ; *Arch. Industr. Hyg.*, 1951, 3, 631.
29. THOMPSON, RICHARD J., MORGAN, GEORGE B., PURDUE, LARRY J. — *Anal. Instrum.*, 1969, 7, 9—17.
30. TRELLES R. A., LARFHI, AMERICO, PAEZ, JULIO P. — *Saneamiento*, 1970, *34*, 217, 31—80.
31. TSAO FU. PAO, CHEN YING-MAO, LIN DER-HWANG — *Hua. Hsueh.*, 1971, 2, 40—46.
32. UHNIAT MARIA, ZURAK A., ROMAN J. — Pol. 1970, 61, 333 (Cl. Co2c) Appl. 1968, 2.
33. WILLIAMS N. — *Brit. J. industr. Med.*, 1952, 9, 50.

Indicele de clasificare : 615.9 : 546.881.

Spectrofotometria în infraroșu aplicată la determinarea cantitativă a sulfamidelor. Nota a II-a. Dozarea sulfadimidinei, sulfatiazolului și sulfametoxazolului

C. Baloescu

Facultatea de farmacie, București

Aplicațiile spectrofotometriei în infraroșu la determinarea cantitativă a medicamentelor sînt destul de recente (1), iar în literatura de specialitate sînt citate foarte puține lucrări (2, 3, 4, 5, 6) care abordează problema dozării sulfamidelor.

Într-o notă anterioară (7) am prezentat o metodă de dozare prin spectrofotometria în infraroșu a următoarelor sulfamide : sulfanilamida, sulfametoxidiazina și sulfadimetoxina.

În această lucrare ne-am propus să extindem această metodă și la dozarea altor sulfamide.

TEHNICA DE LUCRU

Pentru dozarea sulfadimidinei, sulfatiazolului și sulfametoxazolului, am preparat probele de analizat prin solubilizarea acestor substanțe în acetonă.

În ceea ce privește alegerea „bandei analitice", determinarea curbei-etalon, calcularea extincțiilor specifice — medie etc., am lucrat în condițiile precizate în nota anterioară (7).

Determinările le-am efectuat cu spectrofotometrul UR 10, utilizînd înregistratorul firmei Karl-Zeiss Iena tip N1 B102.

Condițiile de înregistrare la spectrofotometru au fost următoarele : fanta 4 ; viteza de înregistrare 50 ; timpul de înregistrare 32 ; scala 12 ; amplificator 4,8 ; lățimea bandei 2 ; constanta de timp 1 ; încetinitor 0.

Parametrii de lucru ai înregistratorului au fost : extincția (E) 0—1 ; viteza de deplasare a hîrtiei 20 mm/min.

Calcularea rezultatelor obținute la determinarea cantitativă a unor probe de analizat din sulfamidele studiate și calculul statistic prin metoda regresiei (8, 9) le-am efectuat ca și în nota anterioară (7).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. *Determinarea cantitativă a sulfadimidinei*

Pentru determinarea cantitativă a acestei sulfamide, s-a încercat inițial utilizarea ca „bandă analitică" a următoarelor bande de absorbție :

— banda de la 3 372 cm^{-1}, corespunzătoare vibrației de valență a grupării NH_2 ;

— banda de la 1 161 cm^{-1}, corespunzătoare vibrației de valență a grupării SO_2 ;

— banda de la 674 cm^{-1} corespunzătoare vibrației de deformație a grupării NH_2.

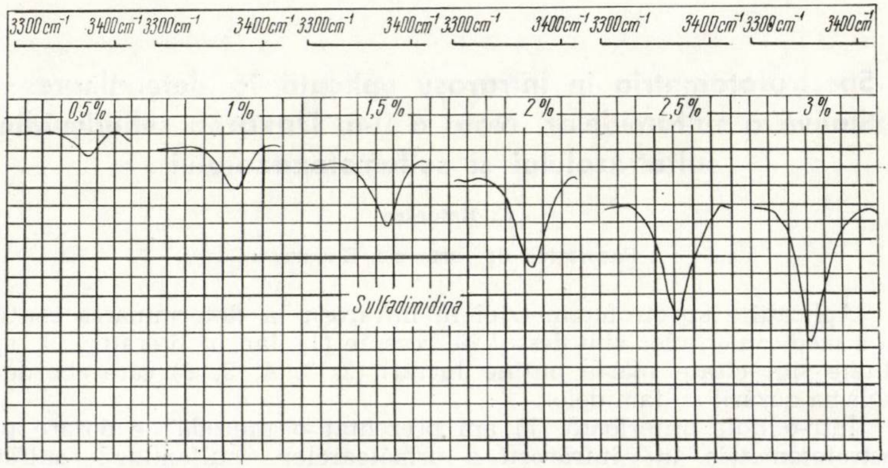


Fig. 1

Dintre cele trei bande de absorbție menționate s-a ales ca „bandă analitică" cea de la 3 372 cm^{-1}, deoarece cu aceasta s-au obținut rezultatele cele mai bune.

Pentru alcătuirea curbei variației extincției în funcție de concentrație, s-au determinat extincțiile a șase probe de sulfadimidină — substanță pură, dizolvate în acetonă în următoarele proporții : 0,5 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 2,5 și 3% și utilizînd o cuvă de 0,16 mm.

În figura 1 este prezentată banda de absorbție de la 3 372 cm^{-1}, înregistrată la cele șase probe de sulfamidină-substanță pură.

Din examinarea acestor bande de absorbție se observă că intensitatea benzilor și extincțiile cresc proporțional cu concentrația substanței.

Extincțiile specifice obținute la cele 6 probe au următoarele valori : 7,750 ; 7,631 ; 7,708 ; 7,750 ; 7,80 ; 7,583. Valorile destul de apropiate ale acestora permit calcularea extincției specifice — medii K_1, care poate fi utilizată la calcule :

$$K_1 = \frac{\Sigma K}{6} = 7,703$$

Curba variației extincției în funcție de concentrație prezentată în figura 2 arată că legea Lambert-Beer se verifică pentru sulfadimidină, soluție în acetonă, în domeniul de concentrații ales (0,5—3%) și utilizînd pentru determinări banda de absorbție de la 3 372 cm^{-1}.

Pentru a verifica rezultatele ce se obțin la determinarea cantitativă a sulfamidinei, utilizînd banda de absorbție de la 3 372 cm^{-1} și extincția specifică — medie K_1, în domeniul de concentrație stabilit

prin curba de mai înainte s-au cîntărit la balanța analitică șase probe de substanță de analizat, care au fost dizolvate în acetonă la balon cotat de 10 ml. S-au determinat apoi extincțiile acestor probe, utilizînd cuva de 0,61 mm și s-a efectuat calculul concentrațiilor.

În tabelul I sînt prezentate rezultatele determinărilor la cele șase probe.

Rezultatele calculului statistic prin metoda regresiei sînt date în tabelul II.

Calculul statistic prin metoda regresiei arată o valoare a coeficientului de corelație $r = 0{,}99$, deci foarte apropiată de 1, ceea ce demonstrează dependența liniară a extincției de concentrație.

Rezultatele prezentate în tabelul I, precum și calculul statistic conduc la concluzia că metoda propusă de noi este reproductibilă și dă erori destul de mici.

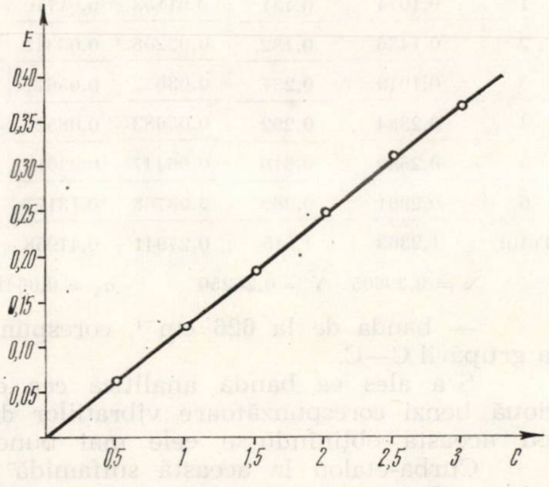


Fig. 2

2. *Determinarea cantitativă a sulfatiazolului*

Pentru instituirea unei metode de determinare cantitativă a sulfatiazolului, s-a încercat utilizarea ca „bandă analitică“ a următoarelor bande de absorbție în infraroșu :

Tabelul I

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (g)	Extincția E	Cantitatea găsită (g)	Cantitatea găsită (%)	Eroarea față de M
1	0,1074	0,131	0,1063	98,97	−0,56
2	0,1486	0,182	0,1477	99,39	−0,14
3	0,1919	0,237	0,1924	100,26	+0,73
4	0,2384	0,292	0,2370	99,41	−0,12
5	0,2539	0,310	0,2531	99,68	+0,15
6	0,2961	0,363	0,2946	99,49	−0,04

M = 99,53

— banda de la 3 374 cm^{-1}, corespunzătoare vibrației de valență a grupării NH_2 ;

— banda de la 1 164 cm^{-1}, corespunzătoare vibrației de valență simetrică a grupării SO_2 ;

— banda de la 686 cm^{-1}, corespunzătoare vibrației de deformație a grupării C—C ;

Tabelul II

Nr. crt.	Sulfamidină (g) X_1	Extincția X_1	X_1^2	Y_1^2	X_1Y_1	X_1+Y_1	$(X_1+Y_1)^2$
1	0,1074	0,131	0,01153	0,01716	0,01407	0,2384	0,05583
2	0,1486	0,182	0,02208	0,03312	0,02704	0,3306	0,10930
3	0,1919	0,237	0,03682	0,05617	0,04548	0,4289	0,18396
4	0,2384	0,292	0,05683	0,08526	0,06961	0,5304	0,28132
5	0,2539	0,310	0,06447	0,09610	0,07871	0,5639	0,31798
6	0,2961	0,363	0,08768	0,13177	0,10748	0,6591	0,43441
Total	1,2363	1,515	0,27941	0,41958	0,34239	2,7513	1,38380

$\overline{X} = 0,20605$ $\overline{Y} = 0,25250$ $\sigma_x = 0,06413$ $\sigma_y = 0,07858$ $r = 0,99$

— banda de la 626 cm^{-1}, corespunzătoare vibrației de deformație a grupării C—C.

S-a ales ca bandă analitică cea de la 626 cm^{-1}, una din cele două benzi corespunzătoare vibrațiilor de deformație a grupării C—C, cu aceasta obținîndu-se cele mai bune rezultate.

Curba-etalon la această sulfamidă s-a obținut prin determinarea extincțiilor unor probe de sulfatiazol-substanță pură, dizolvate în acetonă în proporțiile : 0,2 ; 0,4 ; 0,6 ; 0,8 ; 1 și 1,2% și utilizînd o cuvă de 0,61 mm.

În figura 3 este dată banda de absorbție de la 626 cm^{-1}, înregistrată la probele de sulfatiazol-substanță pură, la diferitele concentrații.

Valorile extincțiilor specifice obținute la cele 6 probe de sulfatiazol (8,524 ; 8,320 ; 8,333 ; 8,402 ; 8,426 ; 8,401) foarte apropiate conduc la următoarea extincție specifică-medie K_2:

$$K_2 = \frac{\Sigma K}{6} = 8,401$$

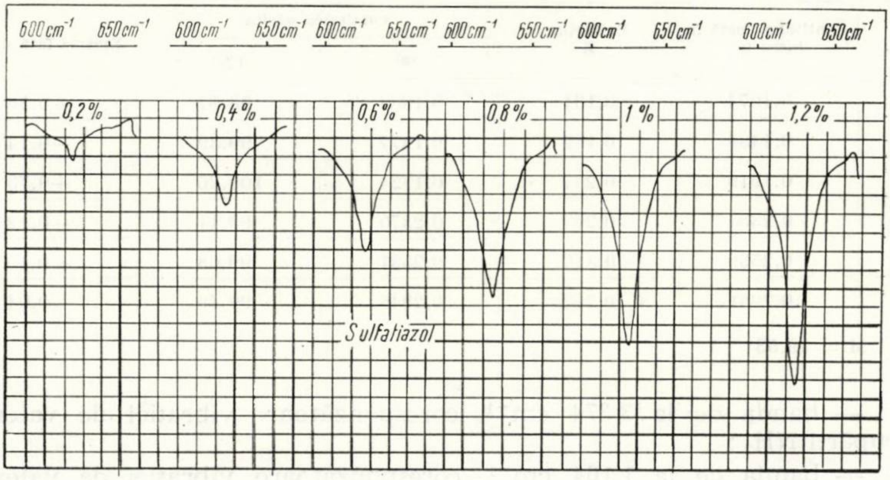


Fig. 3

Curba variației extincției în funcție de concentrație este prezentată în figura 4.

Pentru dozarea sulfatiazolului s-au luat în lucru 6 probe de substanță de analizat, cărora după dizolvare în acetonă la balon cotat de 10 ml li s-a determinat extincțiile, utilizînd banda de absorbție de la 626 cm^{-1} și cuva de 0,16 mm.

Rezultatele obținute la determinarea celor 6 probe de analizat sînt prezentate în tabelul III, iar calculul statistic prin metoda regresiei în tabelul IV.

Valoarea coeficientului de corelație $r = 1$ arată dependența liniară dintre extincție și concentrație.

Rezultatele prezentate în tabelul III și calculul statistic conduc la concluzia că metoda propusă de noi este reproductibilă și cu erori destul de mici.

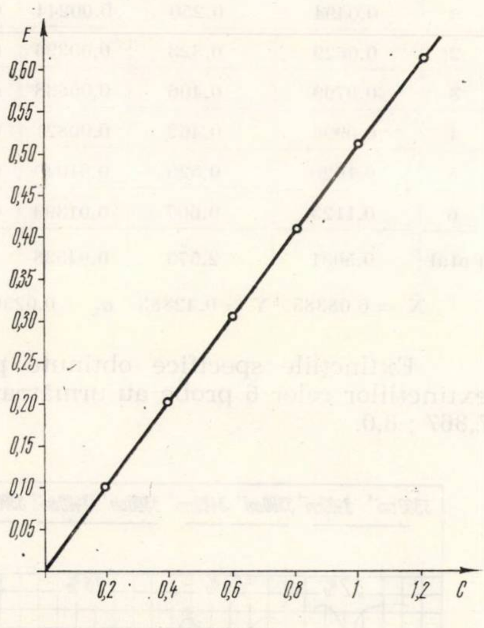


Fig. 4

3. *Determinarea cantitativă a sulfametoxazolului.*

La această sulfamidă s-a încercat utilizarea ca „bandă analitică" a uneia din următoarele bande de absorbție în infraroșu :

— banda de la 3 466 cm^{-1}, corespunzătoare vibrației de valență a grupării HN_2 ;

— banda de la 3 372 cm^{-1}, corespunzătoare vibrației de valență a aceleiași grupări.

Dintre cele două benzi de absorbție încercate s-a ales ca „bandă analitică" cea de la 3 372 cm^{-1}, cu aceasta obținîndu-se rezultatele cele mai bune.

Tabelul III

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (g)	Extincția E	Cantitatea găsită (g)	Cantitatea găsită (%)	Eroarea față de M
1	0,0494	0,250	0,0488	98,78	−0,90
2	0,0629	0,323	0,0630	100,16	+0,48
3	0,0799	0,406	0,0792	99,12	−0,56
4	0,0906	0,462	0,0901	99,45	−0,23
5	0,1020	0,525	0,1024	100,39	+0,71
6	0,1183	0,607	0,1185	100,17	+0,49

Pentru alcătuirea curbei-etalon s-au determinat extincțiile unor probe de substanță pură dizolvate în acetonă în proporții de 0,2 ; 0,4 ; 0,6 ; 0,8 ; 1 și 1,2, utilizînd o cuvă de 0,61 mm.

Banda de absorbție a sulfametoxazolului de la 3 372 cm^{-1}, înregistrată la cele 6 probe de substanță pură este prezentată în figura 5.

Tabelul IV

Nr. crt.	Sulfatiazol (g) X_1	Extincţia Y_1	X_1^2	Y_1^2	$X_1 Y_1$	$X_1 + Y_1$	$(X_1 + Y_1)^2$
1	0,0494	0,250	0,00244	0,06250	0,01235	0,2994	0,08964
2	0,0629	0,323	0,00396	0,10433	0,02032	0,3859	0,14892
3	0,0799	0,406	0,00638	0,16484	0,03244	0,4859	0,23610
4	0,0906	0,462	0,00821	0,21344	0,04186	0,5526	0,30537
5	0,1020	0,525	0,01040	0,27562	0,05355	0,6270	0,39313
6	0,1123	0,607	0,01399	0,36845	0,07181	0,7253	0,52606
Total	0,5031	2,573	0,04538	1,18918	0,23233	3,0761	1,69922

$\overline{X} = 0,08385$ $\overline{Y} = 0,42883$ $\sigma_x = 0,02302$ $\sigma_y = 0,11962$ $r = 1$

Extincţiile specifice obţinute prin calcul în urma determinărilor extincţiilor celor 6 probe au următoarele valori, 7,917 ; 8,0 ; 7,861 ; 7,958 ; 7,867 ; 8,0.

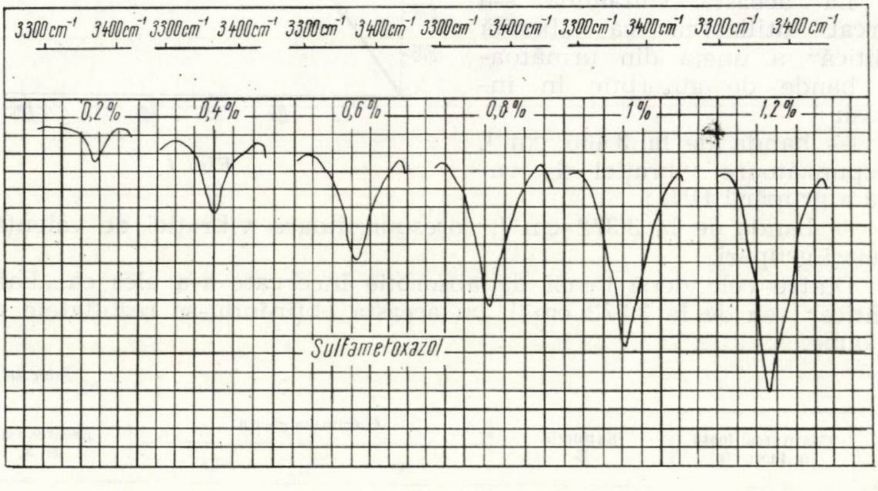


Fig. 5

Extincţia specifică medie, care s-a utilizat la calcule, este :

$$K_3 = \frac{\Sigma K}{6} = 7,934$$

În figura 6 este prezentată curba variaţiei extincţiei în funcţie de concentraţie.

Dozarea sulfatiazolului am realizat-o luînd în lucru 6 probe de substanţă de analizat, dizolvate în acetonă la balon cotat de 10 ml, cărora le-am determinat extincţiile în domeniul benzii de absorbţie de la 3 372 cm^{-1} şi utilizînd o cuvă de 0,61 mm.

Rezultatele obţinute la determinarea cantitativă a sulfametoxazolului-substanţă de analizat, utilizînd ca şi la celelalte sulfamide formula

de calcul obișnuită, sînt prezentate în tabelul V, iar calculul statistic prin metoda regresiei, în tabelul VI.

Valoarea coeficientului de corelație $r = 1$ arată dependența liniară dintre extincție și concentrație.

Rezultatele determinărilor noastre, precum și calculul statistic, arată că metoda propusă de noi se poate aplica și la această sulfamidă, este reproductibilă și cu erori destul de mici.

CONCLUZII

Prin lucrarea noastră, prezentată în nota prezentă și cea anterioară, am reușit să aplicăm spectrofotometria în infraroșu la determinarea cantitativă a celor șase sulfamide studiate.

Ținînd seama de solubilitatea substanțelor studiate în solvenții uzuali în spectrofotometria în infraroșu, am preparat probele prin solubilizarea în acetonă.

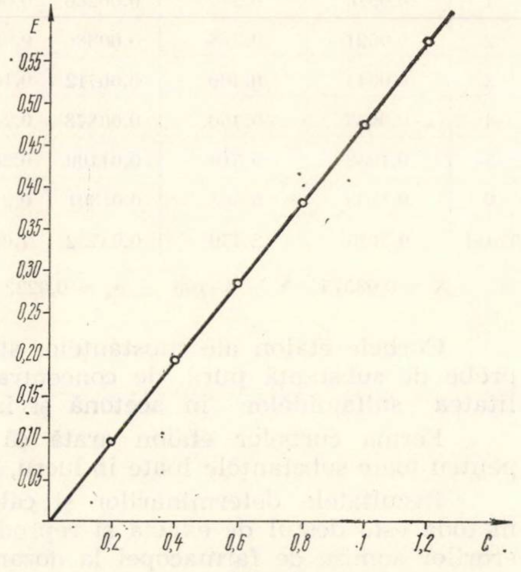


Fig. 6

Am ales ca „bande analitice“ pe acelea care prezintă forma, intensitatea și densitatea optică cea mai potrivită pentru a putea fi mai ușor și exact măsurate.

Tabelul V

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (g)	Extincția E	Cantitatea găsită		Eroarea față de medie M
			(g)	(%)	
1	0,0516	0,247	0,0510	98,84	−0,64
2	0,0621	0,298	0,0616	99,19	−0,29
3	0,0844	0,409	0,0845	100,12	+0,64
4	0,0937	0,450	0,0930	99,25	−0,23
5	0,1053	0,510	0,1054	100,09	+0,61
6	0,1175	0,565	0,1168	99,40	−0,08

$M = 99{,}48$

Spectrele în infraroșu ale sulfamidelor studiate, obținute preparînd probele prin solubilizare în acetonă, cuprind — cu excepția sulfametoxazolului — un număr de cel puțin 3—4 bande de absorbție care prezintă calități de „bandă analitică“. În general, cele mai potrivite acestui scop sînt benzile din regiunea 3 500-3 300 cm^{-1} (ν NH_2), cele din regiunea 800 — 600 cm^{-1} (γ NH_2, ε C—C etc.) și cele din regiunea 1 160—1 100 cm^{-1} (νS SO_2).

Tabelul VI

Nr. crt.	Sulfametoxazol (g) X_1	Extincție Y_1	X_1^2	Y_1^2	X_1Y_1	X_1+Y_1	$(X_1+Y_1)^2$
1	0,0516	0,247	0,00266	0,06101	0,01274	0,2986	0,08916
2	0,0621	0,298	0,00386	0,08880	0,01850	0,3601	0,12967
3	0,0844	0,409	0,00712	0,16728	0,03452	0,4934	0,24344
4	0,0937	0,450	0,00878	0,20250	0,04216	0,5437	0,29561
5	0,1053	0,510	0,01109	0,26010	0,05370	0,6153	0,37859
6	0,1175	0,565	0,01301	0,31922	0,06639	0,6825	0,46581
Total	0,5146	2,479	0,04732	1,09891	0,22801	2,9936	1,60228

$\overline{X} = 0{,}08575 \quad \overline{Y} = 0{,}4165 \quad \sigma_x = 0{,}02324 \quad \sigma_y = 0{,}09839 \quad r = 1$

Curbele etalon ale substanțelor studiate le-am determinat utilizînd probe de substanță pură, de concentrații diferite, în funcție de solubilitatea sulfamidelor în acetonă și intensitatea „benzilor analitice". Forma curbelor etalon arată că legea Lambert-Beer se verifică pentru toate substanțele luate în lucru, în domeniile de concentrații alese.

Rezultatele determinărilor și calculele statistice demonstrează că metoda este destul de exactă și reproductibilă cu erori mici, în limitele erorilor admise de farmacopei la dozarea acestor substanțe prin metode chimice, și se poate extinde și la dozarea altor medicamente.

Indicele de clasificare: 615.778.25—07

Anioni complecşi în analiza şi controlul medicamentelor

(Aplicaţii la dozarea diazepamului)

I. Grecu, P. Marcu

Lucrare efectuată la Facultatea de farmacie, Catedra de chimie anorganică şi analitică, I. M. F. Cluj

REZUMAT *Se descrie o nouă metodă gravimetrică şi fotometrică de determinare a diazepamului ca atare sau din forme farmaceutice.*

Metoda se bazează pe formarea tetraiodobismutului de diazepam, compus greu solubil în apă, dar solubil în solvenţi organici, în care raportul de combinare, diazepam : BiJ_4 este de 1 :1.

Eroarea metodei propuse este de $\pm 0,30\,\%$ *la determinarea gravimetrică şi de* $\pm 1,22\,\%$ *la determinarea fotometrică a substanţei pure.*

Metodele propuse sînt uşor de executat, suficient de exacte şi folosesc reactivi uzuali.

Diazepam — *Fotometrie*
Gravimetrie — *Prepararea medicamentelor*

Printre medicamentele psihotrope cu largă aplicare terapeutică, se numără şi diazepamul (valium, Ro 5–2 807, Wy 3 468 (1).

Diazepamul este o pulbere albă, cristalină, fără miros, cu gust slab amar, p.t. 133°, este greu solubil în apă (1 : 400), solubil în alcool (1 : 17), cloroform (1 : 2) şi eter (1 : 40)[2]. Spectrul său de absorbţie [3] prezintă în soluţie de acid clorhidric 2N, $\lambda_{max.}$ ($\pm$1 nm) : 210, 241, 288, 360, iar λ_{min} ($\pm$1 nm) : 222, 265, 335.

În terapeutică se foloseşte condiţionat sub formă de comprimate, cu un conţinut de 2 sau 10 mg cloro-7-dihidro-1,3-metil-1-fenil-5,2-H-benzo-(e)-diazepam-1,4-onă. Are o acţiune tranchilizantă, relaxantă, anticonvulsivantă şi este folosit în tratamentul stărilor medii de anxietate, în nevroze, stări de agitaţie şi reacţii schizoafectate.

Diazepamul are un caracter bazic accentuat, datorit mai ales atomului de azot din poziţia 4. Din această cauză formează cu complecşii anionici ai unor metale reprezentative sau tranziţionale cu $d^3 - d^{10}$, cît şi cu heteropoliacizii, acidul picrolonic şi acidul picric, compuşi greu solubili, în curs de studiere de către noi.

În literatura de specialitate sînt descrise metode polarografice (4, 5, 6), cromatografice (7, 8, 9, 10, 13, 14), spectrale (1, 3), în mediu neapos (11, 12) de determinare a diazepamului, ca atare sau asociat.

În prezenta lucrare se descrie o nouă metodă de dozare gravimetrică şi fotocolorimetrică a diazepamului, bazată pe formarea tetraiodobismutatului de diazepam, compus greu solubil în apă, dar uşor solubil în solvenţi organici. Raportul de combinare diazepam : $[BiI_4]^-$ este de 1 : 1, precipitatul obţinut corespunzînd deci formulei : $C_{16}H_{14}ON_2Cl\,[BiI_4]$.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivi : soluţie de tetraiodobismutat (III) de potasiu, obţinută prin dizolvarea a 8,5 g azotat bazic de bismut într-o cantitate minimă de acid clorhidric concentrat, căreia i se adaugă 100 ml acid acetic concentrat şi 400 ml apă distilată ; soluţia astfel preparată se tratează cu 100 ml soluţie apoasă de iodură de potasiu 40%.

DOZAREA GRAVIMETRICĂ

Se cîntăresc la balanţa analitică probe între 0,10 şi 0,15 g diazepam, se dizolvă într-o cantitate minimă de alcool concentrat (2—4 ml) şi se acidulează cu 10 ml acid clorhidric concentrat. Se adaugă în mici porţiuni un exces de soluţie de tetraiodobismutat (III) de potasiu (50 ml) proaspăt preparată, agitîndu-se continuu. Precipitatul format, după sedimentare, se răceşte la un curent de apă sau gheaţă şi se filtrează printr-un creuzet filtrant G_4. Aducerea precipitatului în creuzet se face cu filtratul; se spală apoi cu cîţiva ml de apă distilată (răcită în prealabil), acidulată cu acid clorhidric (pH 1) şi se usucă la etuvă la 80° pînă la pondere constantă. Factorul de transformare este f = 0,28 504, iar log. f = 1,45490.

Cîteva din rezultatele obţinute la dozarea gravimetrică a diazepamului prin metoda descrisă sînt trecute în tabelul I.

Tabelul I

Rezultatele obţinute la determinarea gravimetrică

Nr. de probe	Diazepam cîntărit (g)	Tetriodobismutat de diazepam cîntărit (g)	Diazepam aflat		Eroarea faţă de $\overline{X}$	Calcul statistic
			(g)	(%)		
1	0,09186	0,32092	0,09147	99,59	−0,22	$\overline{X} = 99,81$
2	0,09795	0,34394	0,09803	100,09	+0,28	$S = \pm 0,476$
3	0,09888	0,34486	0,09829	99,41	−0,40	$S_{\overline{X}} = \pm 0,137$
4	0,09955	0,35131	0,10014	100,59	+0,78	
5	0,10607	0,37036	0,10557	99,52	−0,29	$\alpha = 0,95$
6	0,11106	0,38665	0,11021	99,23	−0,58	$t_\alpha = 2,20$
7	0,11771	0,41245	0,11756	99,87	+0,06	
8	0,12007	0,42032	0,11981	99,78	−0,03	
9	0,12931	0,45620	0,13003	100,56	+0,75	$A = 99,81 \pm 0,30$
10	0,12963	0,45138	0,12866	99,25	−0,56	
11	0,13007	0,45760	0,13043	100,29	+0,48	
12	0,13412	0,46838	0,13351	99,54	−0,27	

DOZAREA FOTOMETRICĂ

Pentru dozarea fotometrică a diazepamului, precipitarea şi spălarea se fac în modul indicat mai sus. Precipitatul astfel format se dizolvă în acetonă, se aduce cantitativ tot cu acetonă într-un balon cotat de 100 ml. Din soluţia astfel obţinută se măsoară cu biureta 5 ml într-un balon cotat de 25 ml şi se completează la semn cu acetonă.

Conţinutul în diazepam se stabileşte în raport cu curba de extincţie-etalon, întocmită în felul următor : se cîntăresc 0,25 g tetraiodobismutat de diazepam, care se dizolvă şi aduce la cotă cu acetonă într-un balon cotat de 100 ml. Din această soluţie se măsoară cu biureta în baloane de 25 ml probe de 1, 2, 3, ... 12 ml şi se completează la cotă cu acetonă. Citirea extincţiilor s-a făcut la un fotocolorimetru FEK-56, la 540 mm, folosind cuva de 5 ml, iar ca martor acetona pură.

În figura 1 este dată curba-etalon, din care rezultă că metoda permite dozarea fotometrică a diazepamului în concentraţii cuprinse între 0,0087 şi 0,209 mg.

Variaţia extincţiei arată că în funcţie de filtru, compusul format are o absorbţie maximă la 540 mm, iar variaţia culorii în funcţie de timp şi pH arată o stabilitate a produsului în timp la un pH cuprins între 0,5 şi 1,5.

Cîteva din rezultatele obţinute la determinarea fotometrică a diazepamului ca atare sînt trecute în tabelul II.

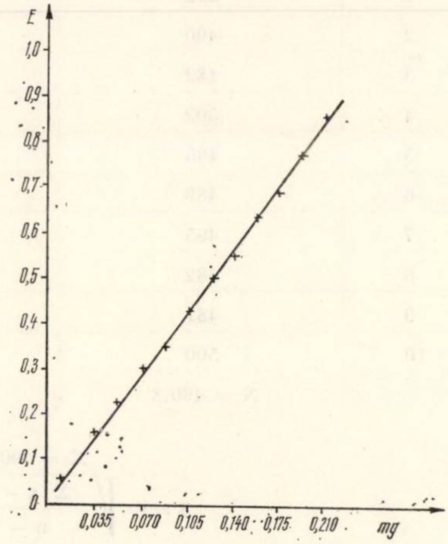


Fig. 1. — Valorile extincţiei în funcţie de concentraţie (curba etalon).

Prelucrarea statistică a acestor rezultate făcută cu metoda descrisă de M. J. Yonden (15) şi metoda regresiei (16) este trecută în tabelele III, respectiv IV.

Tabelul II

Rezultatul obţinut la determinarea fotometrică

Nr. de probe	Diazepam luat în lucru (mg)	Diazepam aflat (mg)	Eroarea relativă (%)
1	0,034855	0,034766	−0,26
2	0,037559	0,037627	+0,18
3	0,062600	0,062340	−0,42
4	0,069709	0,069288	−0,61
5	0,073060	0,073288	+0,31
6	0,087638	0,08747	−0,19
7	0,104560	0,105170	+0,58
8	0,10724	0,10750	+0,24
9	0,12199	0,12169	−0,25
10	0,12813	0,12827	+0,10
11	0,13942	0,13897	−0,33
12	0,15023	0,15058	+0,23

Tabelul III

Studiul statistic al rezultatelor metodei fotometrice (după M. J. Yonden)

Nr. crt.	$x.10^{-3}$	$(x - X).10^{-3}$	$(x - X)^2 10^{-6}$
1	502	+11,2	125,44
2	490	− 0,8	0,64
3	482	− 8,8	77,44
4	502	+11,2	125,44
5	485	− 5,8	33,64
6	489	− 1,8	3,24
7	495	+ 4,2	17,64
8	482	− 8,8	77,44
9	481	− 9,8	96,04
10	500	+ 9,2	84,64
	X = 490,8		$\Sigma(x - X)^2 = 641,60$

$$X = 490{,}8 \cdot 10^{-3}$$

$$S = \pm\sqrt{\frac{\Sigma (x - X)^2}{n - 1}} = \pm 8{,}44 \cdot 10^{-3}$$

$$Sm = \frac{S}{\sqrt{n}} = 2{,}66 \cdot 10^{-3}$$

$$\%\ \text{eroare} = \frac{100 \cdot t_\alpha \cdot Sm}{X} = \pm\ 1{,}22$$

unde :

x = extincţia
X = media aritmetică
S = deviaţia standard
Sm = deviaţia standard medie
$\overline{X}$ = 0,07917 ; $\overline{Y}$ = 0,3257 ; σ_x, σ_y = abateri standard şi au valoarea :

$$\sigma x = \sqrt{\frac{\sum X_i^2}{n} - \overline{X}^2} = 0{,}04873\,;$$

$$\sigma y = \sqrt{\frac{\sum y_i^2}{n} - \overline{y}^2} = 0{,}1927.$$

Coeficientul de regresie *r* s-a calculat după formula :

$$r = \frac{\left[\frac{1}{n} \sum X_i \cdot Y_i\right] - \overline{X} \cdot \overline{Y}}{\sigma x \cdot \sigma y}.$$

Tabelul IV

Studiul statistic al rezultatelor metodei fotometrice (după metoda regresiei)

Nr. crt.	X mg diazepam	Y extincţia	X^2	Y^2	X.Y	X+Y	$(X+Y)^2$
1	0,0087	0,038	0,00007369	0,001444	0,00033060	0,0467	0,00218089
2	0,017	0,078	0,000289	0,006084	0,0013260	0,095	0,009025
3	0,035	0,153	0,001225	0,023409	0,0053550	0,188	0,035344
4	0,052	0,222	0,002704	0,049284	0,011544	0,274	0,075076
5	0,070	0,303	0,004300	0,091809	0,021210	0,373	0,139129
6	0,087	0,350	0,007569	0,122500	0,030450	0,437	0,190969
7	0,104	0,430	0,010816	0,184900	0,044720	0,534	0,285156
8	0,122	0,501	0,014884	0,251001	0,061123	0,623	0,388129
9	0,139	0,550	0,019321	0,302500	0,076448	0,689	0,474721
10	0,157	0,632	0,024649	0,399424	0,099225	0,789	0,622521
Total	0,7917	3,257	0,08643269	1,432355	0,3517316	4,0487	2,22225089

obţinîndu-se $r = 0,99$, ceea ce arată dependenţa liniară dintre extincţie şi concentraţie, precum şi reproductibilitatea metodei propuse.

Ecuaţiile regresiei liniare ale lui X în raport cu Y şi Y în raport cu X, sînt:

$$X = \overline{X} + r \cdot \frac{\sigma x}{\sigma y}(Y - \overline{Y}) = 0,25036 \cdot Y - 0,002372$$

$$Y = \overline{Y} + r \cdot \frac{\sigma y}{\sigma x}(X - \overline{X}) = 0,01576 + 3,9149 \cdot X$$

Metodele gravimetrice şi fotometrice descrise au fost aplicate la determinarea diazepamului din comprimate; greutatea medie a unui comprimat este 0,198 593 g şi conţine 0,010 g principiu activ.

MODUL DE LUCRU

Pentru metoda gravimetrică se pulverizează bine la mojar comprimate cu un conţinut de 0,010 g diazepam/comprimat. Din pulberea bine omogenizată se cîntăresc în pahare Berzelius cantităţi de aproximativ 2,00 g, din care se extrage substanţa activă prin agitare cu cloroform (50—100 ml). Extractul astfel obţinut se separă de ingrediente printr-o filtrare cantitativă prin hîrtie de filtru (bandă albastră), într-o capsulă de porţelan.

Filtrul se evaporă la sec pe baie de apă, iar reziduul obţinut se dizolvă în alcool acidulat cu cîteva picături de acid acetic diluat (pH 3—4). Conţinutul capsulei este adus cantitativ în pahare Berzelius, de unde diazepamul este determinat gravimetric în modul cunoscut.

Cîteva din rezultatele obţinute sînt trecute în tabelul V.

Tabelul V

Rezultatele obținute la determinarea gravimetrică a diazepamului din comprimate

Nr. crt	Pulb. din comprimate cîntărită (g)	Diazepam conținut (g)	Diazepam aflat (g)	Eroarea (%)	Diazepam aflat pe comprimat (mg)
1	2,23165	0,11237	0,11020	−1,93	9,8066
2	2,11050	0,10627	0,10451	−1,66	9,8343
3	1,98956	0,10028	0,098062	−2,12	9,7884
4	2,16547	0,10904	0,10657	−2,27	9,7735
5	2,22163	0,11187	0,10913	−2,45	9,7550
6	2,09165	0,10532	0,10307	−2,14	9,7858
7	1,99656	0,10053	0,09867	−1,86	9,8145
8	2,14731	0,10813	0,10579	−2,18	9,7820
9	2,20111	0,11084	0,10899	−1,67	9,8335
10	2,05555	0,10351	0,10098	−2,51	9,7490

Pentru determinarea fotometrică a diazepamului din comprimate se cîntărește 1,00 g pulbere într-un balon cotat de 100 ml. Se adaugă peste pulberea cîntărită cloroform, agitînd în același timp balonul, iar apoi se completează la cotă tot cu cloroform. Se lasă să se depună ingredientele, apoi se filtrează prin hîrtie cantitativă uscată, direct într-o biuretă curată și uscată. Se îndepărtează primii ml de filtrat, apoi se măsoară probe de 1, 2, 3... 10 ml în baloane de 25 ml și se completează la cotă cu acetonă. Se determină fotometric principiul activ după metoda descrisă anterior.

Cîteva din rezultatele obținute sînt trecute în tabelul VI.

Tabelul VI

Rezultatele obținute la determinarea fotometrică a diazepamului din comprimate

Nr· crt.	Diazepam conținut (mg)	Diazepam aflat (mg)	Eroarea relativă (%)	Diazepam aflat pe comprimat (mg)
1	0,020141	0,019615	−2,61	9,7390
2	0,040282	0,039701	−1,47	9,8533
3	0,060423	0,058623	−2,98	9,7022
4	0,080564	0,079022	−1,92	9,8083
5	0,100705	0,098287	−2,40	9,7600
6	0,120846	0,118216	−2,24	9,7764
7	0,140887	0,138444	−1,81	9,8196
8	0,161128	0,158650	−1,54	9,8460
9	0,181690	0,178723	−1,64	9,8368
10	0,201410	0,197601	−1,89	9,8114

CONCLUZII

Se descrie o nouă metodă gravimetrică şi fotometrică de dozare a diazepamului, ca atare sau din comprimate.

Metoda se bazează pe formarea tetraiodobismutului de diazepam, la tratarea substanţei dizolvate în cantitate minimă de alcool, cu o soluţie de tetraiodobismut (III) de potasiu în mediu de acid clorhidric. Ambele metode propuse sînt uşor de executat, suficient de exacte, şi folosesc reactivi uşor accesibili.

BIBLIOGRAFIE

1. ARIZAN S. — Teză de doctorat, Biblioteca I.M.F. Bucureşti, 1970.
2. *** — Produse farmaceutice româneşti, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.
3. LAFARGUE P., PONT P., MEUNIER J. — *Ann. pharm. franç.*, 1970, *28*, 5, 343—354.
4. OELSCHLAGER H., VOLKE J. — *Arch. Pharm. (Weinheim.)*, 1965, 213.
5. OZAKI A., INONE J. — *Yakuzaigaku*, 1965, *25*, 2, 157—160.
6. PFISTER B., BONASTRE J. — *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1964, 2 053.
7. LOGNES H.J. — *Z. Anal. Chem.*, 1964, 28, 202.
8. MESNARD P., DEVAUX G. — *Prod. probl. pharm.*, 1967, *22*, 3, 100.
9. THOMAS J.J., DUJON L. — *J. Pharm. belg.*, 1964, *19*, 385.
10. WINSTONE J. S., FIKE W. — *Anal. Chem.*, 1966, *38*, 12, 1 697—1 702.
11. ALVES M.A.P. — *Rev. port. Farm.*, 1963, *13*, 4, 486—490.
12. * * * — *Hoffmann* La Roche, Fise — „Valium Roche".
13. DE SILVA A.F., SCHWARTZ M. — *Anal. Chem.*, 1964, 36, 2 099.
14. VIGNOLI L., CANO P. — Comunication au VII-e Congres International de la Societé de Pharmacie de la Méditerrannée Latine, Bordeaux Cognac, 16—18.V.1968.
15. YONDEN W.J. — Statistical Methods of Chemysts, Ed. Hohn Wiley and Sons, New York, 1951.
16. BATUNER L.M., POZIN M.E. — Metode matematice în tehnica chimică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1956.

Indicele de clasificare : 615.789 Diazepam — 014.3

RÉSUMÉ

I. Grecou, P. Marcou — ANIONS COMPLEXES DANS L'ANALYSE ET LE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS. APPLICATIONS AU DOSAGE DU DIAZEPAM

On décrit une nouvelle méthode gravimétrique et photométrique de détermination du diazepam ou à partir de formes pharmaceutiques.

La méthode est basée sur la formation du tétraiodebismuth de diazepam, composé difficilement soluble dans l'eau mais soluble dans des solvants organiques, dans lesquels le rapport de combinaison, diazepam : BiJ_4, est de 1 : 1.

L'erreur de la méthode proposée en est de ± 0,30% pour la determination gravimétrique et de ± 1,22% pour la détermination photométrique de la substance pure.

Les méthodes proposées sont faciles à exécuter, suffisamment exactes et utilisent des réactifs usuels.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Grecu, P. Pascu — KOMPLEXE ANIONEN BEI DER ANALYSE UND KONTROLLE DER MEDIKAMENTE. DIE ANWENDUNG BEI DER DOSIERUNG DES DIAZEPAMS

Es wird eine neue gravimetrische und photometrische Methode zur Diazepam-Bestimmung aus den pharmazeutischen Formen beschrieben.

Die Methode basiert auf der Bildung von Tetrajodbismut des Diazepams, eine in Wasser schwer lösliche Zusammensetzung jedoch in organischen Lösungsmittel löslich, in denen das Verhältnis von Diazepam zu BiJ_4 1 : 1 ist.

Die Fehlerquelle der vorgeschlagenen Methode ist bei der gravimetrischen Bestimmung der reinen Substanz $\pm$ 0,30% und bei der photometrischen Bestimmung $\pm$ 1,22%.

Die vorgeschlagenen Methoden sind leicht auszuführen, genau genug und benützen gebräuchliche Reagentien.

SUMMARY

I. Grecu, P. Pascu — COMPLEX ANIONS IN THE ANALYSIS AND THE CONTROL OF DRUGS. APPLICATION TO THE DOSAGE OF DIAZEPAM

A new gravimetric method is described, and a photometric one for the determination of diazepam as such or from pharmaceutical forms. The method is based on the formation of tetraiodobismutate of diazepam, a substance that has a very low solubility in water but that is soluble in organic solvents, in which the ratio of combination (of diazepam and BiJ_4) is 1 : 1. The error of the method proposed is of $\pm$ 0,30% in the case of gravimetric determinations and of $\pm$ 1,22% for the photometric determination of the substance in its pure form.
The methodes suggested are easy lo perform, sufficiently exact and make use of common reagents.

РЕЗЮМЕ

И. Греку, П. Паску — КОМПЛЕКСНЫЕ АНИОНЫ ПРИ АНАЛИЗЕ И КОНТРОЛЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ ДИАЗЕПАМА

Описывается новый гравиметрический и фотометрический метод определения диазепама, содержащегося в различных аптечных формах.

Метод основывается на образовании тетра-йодо-висмута диазепама — производного труднорастворимого в воде, но легко-растворимого в органических растворителях, в которых отношение: диазепам — BiI_4 равняется I:I .

При гравиметрических определениях допускается ошибка $\pm$0,30 %, а при фотометрических определениях чистого препарата — $\pm$1,22 %.

Предлагаемые методы легко воспроизводятся, они достаточно точны и требуют применения обычных реактивов.

Variația toxicității unei substanțe cu acțiune hipotensivă

Prof. L. Enescu, dr. I. Nica
Laboratorul de farmacologie, Facultatea de medicină veterinară, Iași

Frecvența mare a bolilor hipertensive și varietatea formelor de manifestare clinică, legate de complexitatea etiopatologică o fac ca să fie menținută continuu într-un studiu intens de cercetare. Diversitatea etiomorfopatologică a acestei boli implică și o terapeutică strict individualizată, în unele cazuri greu de realizat, ceea ce duce la căutarea de noi substanțe cu acțiune antihipertensivă.

Într-o serie de publicații (1, 2) s-au arătat sinteza unor compuși sulfamidofenoxiacetici și acțiunea hipotensivă a acestora prin studii experimentale.

Deoarece dozele toxice și letale ale tuturor substanțelor sintetizate nu au fost stabilite (3), am crezut necesar să urmărim fenomenele toxicologice ale compusului de sinteză 4-sulfonamidodietilfenoxiacetic.

MODUL DE LUCRU

Cercetările au fost efectuate pe loturi de animale (4, 5, 6) (șoareci și cîini) cît mai omogene din punctul de vedere al greutății, vîrstei și sexului (7), provenite din aceeași crescătorie. La stabilirea numărului de șoareci necesari pe lot de experimentare, s-a folosit metoda statistico-matematică (7), determinîndu-se abaterea standard a mortalității după formula V.p.q.n., în care p = probabilitatea morții ; q = probabilitatea supraviețuirii ; n = numărul de animale.

Animalele (șoareci) au primit doza progresiv/kilocorp din compusul luat în studiu pe cale parenterală, urmărindu-se efectul toxic și letal produs.

La dozele letale s-a utilizat curba Trewan (7, 8), notîndu-se pe abscisă dozele întrebuințate și pe ordonată frecvența mortalității exprimată procentual.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele obținute după injectarea intramusculară a acidului 4-sulfonamidodietilfenoxiacetic la 6 loturi de animale sînt redate în tabelul I.

Doza toxică a substanței a fost găsită 0,50 g/kilocorp animal ; aceasta a provocat după 15—21 de minute o paralizie a trenului posterior la 2% din animale ; fenomenele s-au menținut timp de 5—25 de minute, după care starea animalelor a revenit la normal.

La doza de 0,75 g/kilocorp, după 14—48 de minute de la injectare intramusculară a apărut paralizia trenului posterior cu fenomene de agitaţie, tahicardie şi tahipnee, care s-au menţinut la 18% din animale timp de 30—85 de minute, cu revenire la starea iniţială.

Tabelul I

Nr. animale şoareci	g/ kilocorp	Fenomene produse				Animale moarte	
		Animale (%)	După (minute)	Durata (minute)	Simptome principale	Nr.	%
50	0,25	—	—	—	—	—	—
50	0,50	1 2	15—25	5— 25	Paralizia trenului posterior	—	—
50	0,75	7 18	14—18	30— 85	Paralizia trenului posterior, agitaţie, tahicardie	—	—
50	1,00	12 24	9—12	42— 90	Idem, tahipnee	6	12
100	1,15	26 26	4— 4	90—130	Idem	19	19
50	1,45	37 74	1— 2	40—120	Idem, bradipnee	32	64

La injectarea intramusculară a 1,00 g/kilocorp au apărut la 24% din animale, după 9—12 minute, tahicardie şi tahipnee cu paralizia trenului posterior ; fenomenele s-au menţinut timp de 42—90 de minute, după care numai 12% şi-au revenit la normal, restul murind în acelaşi interval de timp.

După 3—4 minute de la injectarea la 100 de şoareci a cantităţii de 1,5 g/kilocorp pe cale intramusculară au apărut la 26% din animale fenomene de agitaţie cu paralizie a trenului posterior ; fenomenele s-au menţinut timp de 90—130 de minute cu pierderea mortală a 19% din animale. La administrarea intramusculară a 1,30 g/kilocorp, la 67% din animale au apărut după 2—4 minute fenomene de paralizia trenului posterior, cu tahipnee şi bradicardie, care s-au menţinut între 80 şi 142 de minute, cu decesul a 56% din animale ; astfel s-a stabilit doza letală 50 (DL_{50}), care este cantitatea de 1,30 g/kilocorp (graficul 1).

După stabilirea pe şoarece a DL_{50} şi a dozei toxice de 0,50 g/kilocorp, s-a urmărit toxicitatea substanţei la cîine, injectîndu-se intravenos şi intramuscular soluţii în diferite concentraţii (1/50, 1/25, 1/10, 1/5).

Cercetările au fost efectuate pe două loturi de animale ; un lot în stare fiziologică normală, format din 14 animale, iar al doilea format din 27 de animale, care prezenta hipertensiune arterială experimentală de natură nefrogenă. Tehnica folosită pentru a obţine modelul de hipertensiune a fost aceea utilizată de St. Nitschkeff şi G. Schonfelder, prin aplicarea de inele de sticlă în jurul rinichilor, provocînd prin aceasta compresiunea întregului parenchim renal. Actul operator a avut loc sub narcoza cu cloraloză de 11 mg/kilocorp şi s-a aplicat cîte un inel de sticlă în jurul fiecărui rinichi.

După administrarea de 3 cg substanţă/kilocorp în soluţii de apă distilată pe cale intravenoasă, în safena animalelor în stare fiziologică normală, au apărut fenomene după 1—2 minute de hiperemie cefalică şi abdominală cu apnee şi bradicardie, timp de 7—12 minute (tabelul II).

Fenomenele de hiperemie cefalică şi abdominală, însoţite de apnee cu bradicardie, au apărut la 7 animale după 60 de secunde de la injectarea cantităţii de 0,06 g/kilocorp şi s-au menţinut de la 6—14 minute,

timp în care au murit 5 animale, din cele 10 la care s-a administrat substanța.

Am considerat, conform metodei Trewan, 0,06 g/kilocorp doza letală 50 (DL_{50}). După 40 de secunde de la injectarea a 0,09 g/kilocorp

Tabelul II

g/ kilocorp	Animale normale				Animale cu hipertensiune arterială				
	După (secunde)	Durata (minute)	Simptome	Decese	g/ kilocorp	După (secunde)	Durata (minute)	Simptome	Decese
0,01	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,02	—	—	—	—	0,02	60	4—20	Congestie cap-abdomen	—
0,03	60—120	7—12	Hiperemie cefalică abdominală	—	0,03	30	5—25	Idem bradicardie	—
0,06	60— 14	6—14	Idem	5	0,04	25	4—12	Idem	6
0,09	40	2—12	Idem	7	0,06	20	2—10	Idem	9

substanță au apărut fenomenele patologice amintite mai sus la 8 animale, din care 7 au decedat.

După cum s-a obținut doza toxică și DL_{50} la animalul (cîine) în stare fiziologică normală, s-au administrat diferite doze de substanță hipotensivă în aceleași condiții, la animalele cu hipertensiune arterială experimentală, obținută prin procedeul amintit. Fiecare doză de substanță s-a administrat pe un lot de animale cu hipertensiune, după care au fost lăsate 10 zile în pauză pentru eliminarea substanței din organism. Animalele decedate din lot au fost înlocuite cu animale noi, care aveau hipertensiune experimentală.

La doza de 0,02 g/kilocorp, injectată intravenos, după 1 minut a provocat fenomene de congestie cefalică și abdominală, care s-au menținut între 4 și 20 de minute, după care animalele și-au revenit.

După 30 de secunde de la injectarea intravenoasă a cantității de 0,03 g/kilocorp au apărut : congestie cefalică și abdominală, cu bradicardie și bradipnee la 4 animale, din care 3 au decedat.

S-a administrat în aceleași condiții doza de 0,04 g/kilocorp, după care, la 25 de secunde, au apărut fenomenele menționate timp de 4—12 minute, cu decesul a 6 animale.

La 20 de secunde după injectarea cantității de 0,06 g/kilocorp, timp de 2—10 minute, au apărut congestia regiunii capului și a abdomenului, însoțită de bradipnee și apnee, cu moartea a 9 din cele 10 animale din acest lot. Doza toxică la animalele cu hipertensiune arterială experimentală a fost de 0,04 g/kilocorp, cînd s-a administrat substanța intravenos.

Este de menționat că există o deosebire între cantitatea de substanță la care au apărut primele fenomene toxice la animalele normale și la cele în stare patologică hipertensivă. La animalele normale la doza de 0,03 g/kilocorp, iar la cele cu stare de hipertensiune la 0,02 g/kilocorp cînd apare și moartea a 3 animale.

Cînd s-a administrat intravenos substanța, DL_{50} la animalele normale a fost găsită 0,06 g/kilocorp, iar la cele cu hipertensiune arterială,

0,04 g/kilocorp, ceea ce arată că există o sensibilitate mai mare a animalelor cu hipertensiune arterială față de acidul 4-sulfonamidodietilfenoxiacetic decît atunci cînd aceste animale s-ar găsi în stare fiziologică normală.

Substanța a fost administrată pe cale intravenoasă la 20 de animale (cîini), din care 10 prezentau hipertensiune arterială experimentală, obținută prin tehnica menționată.

La animalele în stare fiziologică normală, cantitatea de 4,60 g/kilocorp pe cale intramusculară a provocat la 7 animale eritem, din care numai 6 au prezentat fenomene de bradicardie, bradipnee și exitus după apnee prelungită.

Aceleași fenomene de eritem s-au observat și la 8 animale cu hipertensiune arterială experimentală la doza de 3,25 g/kilocorp, injectate intramuscular, din care 5 au prezentat bradicardie, bradipnee și exitus după apnee prelungită.

Facem remarca că doza letală 50 (DL_{50}) în cazul injectării intramusculare la cîine diferă după starea fiziologică normală sau patologică a animalelor cu hipertensiune arterială de natură nefrogenă. Astfel, la animalele în stare fiziologică normală, DL_{50} a fost găsită atunci cînd s-a injectat intramuscular cantitatea de 4,60 g/kilocorp, iar în cazul hipertensiunii arteriale experimentale 3,25 g/kilocorp.

Se remarcă o sensibilitate mai mare la administrarea substanței intravenos și intramuscular atunci cînd injectarea se face la animalele cu hipertensiune arterială de natură nefrogenă.

Toxicitatea substanței variază în funcție nu numai de calea de administrare, ci și de starea fiziologică normală sau patologică a animalelor. Doza letală 50 la administrarea intravenos este mai mică cu 2 cg/kilocorp, iar pe cale intramusculară cu 1,35 g/kilocorp, la starea hipertensivă în comparație cu starea fiziologică normală a animalelor. Această variație a toxicității substanței cercetate îndreptățește sugerarea ca stabilirea dozelor toxice și letale să se facă nu numai pe animalul în stare fiziologică normală, ci și pe animalul care prezintă boala specifică efectului terapeutic al substanței (fig. 1).

CONCLUZII

Compusul 4-sulfonamidodietilfenoxiacetic cu acțiune hipotensivă are față de șoarece doza toxică 0,50 g/kilocorp, iar doza letală (DL_{50}) 1,30 g/kilocorp.

Doza toxică la cîine în stare normală, cînd substanța a fost administrată intravenos a fost găsită 0,03 g/kilocorp, iar DL_{50} 0,06 g/kilocorp. La aceeași specie, în cazul hipertensiunii arteriale experimentale de natură nefrogenă, doza toxică la injectarea intravenoasă a fost găsită mai micșorată, și anume 0,02 g/kilocorp, iar doza letală 0,04 g/kilocorp.

De asemenea, doza letală a fost găsită cu valori mult mai mici, atunci cînd substanța a fost injectată intramuscular la animalele cu hipertensiune arterială (DL_{50}) = 3,25 g/kilocorp decît la animalele în stare fiziologică normală (4,60 g/kilocorp).

Substanța prezintă maniabilitate mare de utilizare, întrucît doza toxică la șoarece este de aproape 3 ori mai mică decît doza letală.

Animalele în stare hipertensivă de natură nefrogenă sînt mai sensibile la acțiunea toxică și letală la aceleași doze decît animalele în stare fiziologică normală, ceea ce impune stabilirea dozelor toxice și letale ale substanțelor hipotensive pe animalul cu hipertensiune arterială, deoarece la acesta se aplică medicația și nu la cei în stare normală fiziologică.

BIBLIOGRAFIE

1. BOTEZ GH., ENESCU L. — Buletinul Institutului Politehnic din Iași, 1962, I, 153—162.
2. ENESCU L., NICA I., CHERA GH., NIȚULESCU I. — Acțiunea hipotensivă a unui derivat sulfamidat al acidului fenoxiacetic (Omagiu lui L. Enescu), Ed. Acad. R.S.R., 1966, p. 233—236.
3. ENESCU L., ANGELESCU I., NICA I. — Cercetări toxicologice asupra unor compuși sulfamidați ai acidului fenoxiacetic, *Rev. sanit. milit.*, 1, 97—101.
4. GARDNER D. — *Brit. J. exp. Path.*, 1962, 43, 213—220.
5. GRIBLE H. G., JOHNSTON L. C. — Tretment of arterial Hypertensive disease with Diuretica, *Arch. Inst. Med.*, 1962, 110, 26—33.
6. HALL C. E., HALL O. — *Experientia (Basel)*, 1961, 17, 544—545.
7. MURĔȘANU V., SIMINOVICI M. — Standardizarea biologică a medicamentelor, Ed. medicală, București, 1955.
8. TREVAN J. W. — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1927, *101*, 712, 483 ; 1929, 2, 1 781.

Indicele de clasificare : 615.717—099.

REFERATE

EFECTUL VASODILATATOR AL UNUI EXTRACT DIN GINGKO BILOBA MĂSURAT PRIN TERMOMETRIE ȘI TERMOGRAFIE CUTANATĂ, **M. Gautherie, P. Bourjat, E. Grosshans, Y. Quenneville, Thérapie,** 1972, 27, 5, 881—892.

Metodele moderne de investigare a acțiunii vasodilatatoarelor la om se adresează în particular măsurării temperaturii cutanate.

Autorii, folosind două termocupluri aplicate pe tegumentul mîinii și o metodă de termoscopie în infraroșu, studiază efectul asupra vaselor periferice al unui extract preparat din frunzele de Gingko biloba.

Folosind un lot de 42 de bolnavi, cu sau fără afecțiuni vasculare, la care se administrează 5 ml soluție extractivă, conținînd 3,5 mg extract pe ml, autorii stabilesc că produsul are un efect vasodilatator apropiat de cel al alcaloizilor dehidrogenați din secara cornută, al acetilcolinei sau al nicotinatului de sodiu, dar cu o durată mai mare.

Elena Cristea

STUDIUL FARMACOCINETIC COMPARATIV LA CÎINE A DOUĂ FORME GALENICE ALE FLAVON-7-OXIACETAT DE ETIL, **A. Cier, M. Riotte, Thérapie,** 1972, 27, 4, 577—580

Flavon-7-oxiacetat de etil (Efloxat), substanță apropiată structural de kelină, are acțiune vasodilatatoare selectivă, este un coronarodilatator avînd

și oarecare efecte antispastice, în special asupra fibrelor musculare netede din bronșii.

În terapeutică substanța se folosește ca antianginos. Autorii experimentează pe cîine două preparate care, prin excipienții cu care sînt obținute, realizează o formă galenică cu durată lungă de acțiune și o formă cu durată medie.

Determinările efectuate pe cîine în paralel pentru cele două preparate relevă prezența unor concentrații serice active și la 7 ore după administrare, pentru forma cu acțiune prelungită și lipsa substanței după 4 ore pentru preparatul obișnuit.

Elena Cristea

FARNESOLUL — SUBSTANȚĂ PSIHO-SEDATIVĂ ȘI SPASMOLITICĂ, **L. Binet, P. Binet, M. Miocque, H. Morin, C. Pechery, M. Roux**, Thérapie, 1972, 27, 5, 893—905.

Unii alcooli terpenici (citronelol, geraniol, linalol, nerol, rodinol) scad motilitatea șoarecilor, modifică comportamentul agresiv al unor pești, diminuă efectul contracturant al acetilcolinei asupra duodenului de șobolan.

Un alt alcool, din grupa celor menționați, este farmesolul și asupra lui autorii întreprind o serie de cercetări pentru a putea preciza dacă poate fi inclus în grupul substanțelor psihotrope.

După determinarea toxicității acute, se studiază acțiunea sedativă, efectul asupra temperaturii normale la șobolan, asupra motilității spontane la șoarece, asupra curiozității sau așa-numit testul „plăcii cu orificii", acțiunea cataleptigenă și pentru efectul tranchilizant se folosesc testul tijei turnante și cel al parcurgerii unui anumit drum ascendent printr-un tub. Se mai cercetează acțiunea asupra excitației produse de cafeină, acțiunea asupra convulsiilor pentetrazolice și efectul asocierii cu mebubarbital.

Pentru determinarea acțiunii spasmolitice se folosesc atît metoda *in vitro* cît și cea *in vivo*.

Rezultatele obținute arată că farmesolul este un psiho-sedativ care numai în doze mari afectează reacțiile psihomotorii de apărare. Acest alcool terpenic antagonizează acțiunea excitantă a cafeinei, potențează efectul hipnotic al barbituricelor și are acțiune spasmolitică cu predominanță musculotropă.

Elena Cristea

Studiul chimic al semințelor de Prunus armeniaca var. communis

I. Ciulei, Aurica Chihaia, N. Bețiu

Disciplina de farmacognozie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Autorii întreprind un studiu chimic asupra semințelor de* Prunus armeniaca, *specie cultivată pe suprafețe întinse în țara noastră, urmărind stabilirea compoziției chimice a uleiului gras care poate fi valorificat atît în scopuri farmaceutice cît și alimentare.*

Prin extragerea uleiului gras de eter de petrol se stabilește un conținut de 49,9%. Constantele fizico-chimice ale uleiului extras sînt apropiate celor indicate de literatura de specialitate.

Identificarea acizilor grași a fost făcută prin cromatografiere pe hîrtie și pe strat subțire.

Autorii au stabilit că cea mai bună separare cromatografică a acizilor grași se realizează cu ajutorul cromatografiei în strat subțire, folosind un amestec de kiselgur și silicagel G (6 + 1). Din partea nesaponificabilă au izolat un sterol și o hidrocarbură.

Prunus Armeniaca — *Cromatografie pe hîrtie*
Acizi grași — *Cromatografie cu straturi subțiri.*

Caisul este un arbust răspîndit și cultivat pe suprafețe întinse în țara noastră, în scopuri alimentare (2, 8).

Uleiul gras extras din semințele de *Prunus armeniaca* se folosește în unele țări la prepararea unor forme farmaceutice sau în scopuri alimentare.

Studiul întreprins de noi asupra semințelor de cais urmărește stabilirea compoziției chimice a uleiului gras, în vederea valorificării și în țara noastră a acestui produs vegetal.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Materialul vegetal reprezentînd sîmburii de cais a fost procurat de la I.A.S. Popești-Leordeni.

Pentru obținerea semințelor am folosit o moară cu ajutorul căreia se sparge endocarpul dur al semințelor.

Uscarea s-a făcut pe cale naturală.

Semințele cu formă ovoidală, lanceolată, ascuțite la unul din capete, globuloase în partea mediană-posterioară, lungi de 14—20 mm, late de 8—12 mm și groase de 5—8 mm. Tegumentul este de culoare brună-deschisă și prezintă striuri longitudinale după uscare. Endospermul este

alb, ușor gălbui. Sămînța are o consistență tare, iar prin presare se sfărîmă. Produsul este lipsit de miros, iar gustul este dulceag și plăcut.

Secțiunea transversală sau pulverea prezintă ca element caracteristic numeroase celule pietroase, puternic îngroșate, care alcătuiesc stratul extern al tegumentului.

Analiza chimică cantitativă ne-a permis să identificăm următoarele grupe de compuși chimici : substanțe grase, fitosteroli, pigmenți carotenoidici, oze reducătoare, aleurona și protide (3).

Extragerea uleiului gras și determinarea constantelor fizicochimice.

Pentru obținerea uleiului gras, semințele pulverizate au fost extrase cu eter de petrol (p.f. = 35—40 p°), într-un aparat Soxhlet. Randament 49,4%.

Uleiul de cais este un lichid limpede, de culoare galbenă, cu gust plăcut și fără miros. Constantele fizico-chimice sînt date în tabelul I, comparativ cu cele indicate de literatura de specialitate (6, 5, 1).

Din analiza comparativă a datelor înscrise în tabelul I rezultă că uleiul extras din semințele de *Prunus armeniaca* var. Communis, cultivate în țara noastră, prezintă constante fizico-chimice foarte apropiate de cele menționate în literatura de specialitate.

Tabelul I

Constante	Valori obținute	Valori indicate în literatură
Densitatea la 20°	0,9250	0,9240—0,9300
Indice de refracție 40°	1,4690	1,4633—1,4725
Indice de aciditate	0,44	—
Indice de saponificare	204,17	187—197
Indice de esterificare	203,73	—
Indice de hidroxil	37,57	—
Indice de acetil	81,57	—
Indice de iod	88,9	80—83

Folosind metodele clasice, am stabilit un conținut de 81% acizi grași liberi.

Din acest amestec am separat 96,02% acizi grași lichizi și 3,97% acizi grași solizi.

Identificarea cromatografică a acizilor grași superiori.

Prin cromatografiere circulară pe hîrtie Schleicher-Schull 2 043 impregnantă cu parafină (parafină 10% în eter de petrol), folosind ca solvent acid acetic glacial, iar ca reactiv o soluție saturată de acetat de cupru ferocianură de potasiu 3% (4), am indentificat acidul oleic, linoleic și acidul stearic (tabelul II).

Tabelul *II*

Rezultatele obținute prin cromatografie pe hîrtie

Substanța	h. Rf.	Culoarea spoturilor
Acid oleic	45—46	roșie-brună
Acid stearic	47—48	roșie-brună
Acid linoleic	64—65	roșie-brună
Acid neidentificat	93—95	roșie-brună

Pentru identificarea acizilor grași, am mai folosit și cromatografia pe strat subțire preconizată de E. Stahl (7) pentru lipide.

Acoperirea plăcilor am realizat-o cu o suspensie obținută din 6 g kiselgur, 1 g silicagel G și 20 ml apă distilată. După zvîntare

Tabelul III

Rezultatele obținute prin cromatografia pe strat subțire

Substanța	h.Rf.	Culoarea spoturilor
Acid oleic	67–69	Albastră, iar prin uscare brună-violet
Acid stearic	76–77	,,
Acid palmitic	78–80	,,
Acid linoleic	87–88	,,

la aer, cromatoplăcile nu au fost activate la 110°, timp de 45 de minute, apoi impregnate cu ulei de parafină în eter de petrol (5 + 95).

Ca fază morbidă am folosit acid acetic glacial 99%, iar ca reactivi, vapori de iod și o soluție de amidon.

Partea nesaponificabilă a uleiului de cais este de 1,5%, din care am extras un sterol (0,8 g%) sub formă de cristale aciculare sidefii, care dă pozitiv reacția Liberman-Burchard. P.t. = 118°.

Analiza elementară : C = 82,49 ; H = 12,36 ; 0 = 5,15%.

Spectrul I.R. (pastila de KBr) prezintă în regiunea vibrațiilor de valență (2 850—2 870 și 2 935—2 980 cm^{-1}) benzi caracteristice grupărilor CH_2 și CH_3. Banda largă de la 3 200—3 600 cm^{-1} corespunde vibrațiilor de valență ale OH neasociat.

În regiunea vibrațiilor de deformație, banda de la 1 060 cm^{-1} este atribuită grupării OH cea de la 1 470 cm^{-1} grupărilor CH_2 și CH_3, iar banda de la 1 385 cm^{-1} grupării CH_3.

Din partea nesaponificabilă a mai fost izolată o hidrocarbură de culoare albă (0,1 g%) cu p.t. = 62,5°, a cărei structură va fi stabilită ulterior.

CONCLUZII

Semințele de cais conțin 49,4% ulei gras ale cărui constante fizico-chimice sînt foarte apropiate de cele menționate în literatura de specialitate.

Pentru identificarea acizilor grași am folosit cromatografia pe hîrtie și pe strat subțire. În urma încercărilor efectuate, am stabilit că cea mai bună separare se realizează cu ajutorul unui amestec de kiselgur și silicagel G (6 + 1).

Din partea nesaponificabilă am izolat un sterol și o hidrocarbură.

Studiul uleiului gras din semințele de cais arată o compoziție destul de apropiată de cea a uleiului de măsline, ceea ce pune problema valorificării și la noi a acestui produs vegetal.

BIBLIOGRAFIE

1. BODEA C. — Tratat de biochimie vegetală, vol. I., Ed. Acad. R.S.R., București, 1966, p. 322.
2. CONSTANTINESCU N., GHENEA N., MIHĂILESCU G. — Pomicultura, II, p. 179—204.
3. CONSTANTINESCU E., CIULEI I., SOMMER L., GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, *12*, 7, 385.
4. HAIS I.M., MACEK K. — Cromatografia pe hîrtie, Ed. tehnică, București, 1960, p. 245.
5. KHUONG F. HUN-LAINE și colab. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1966, 10, 3 276—3 281.
6. MIRCESCU I. — *Chem. Zentralblatt.*, 1972, II, 346.
7. STAHL E. — Chromatographische und mikroskopische Analyse von Drogen, Stuttgart, 1970, 76.
8. * * * — Flora R.P.R., vol. 4, Ed. Academiei R.P.R., 1956, p. 161.

Indicele de clasificare : 615.32 Prunus armeniaca

Cercetări asupra unor antitricomonazice de sinteză
(Amide N-substituite ale acidului p-nitrobenzoic)

V. Arieşan, Zenaida Cojocaru, Doina Ghiran, Elena Chindris, Minodora Juga (Catedra de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, Cluj)

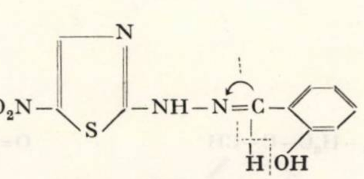
Fl. Gagiu, C. Nistor, Al. Cacoveanu (Institutul oncologic, Cluj)

REZUMAT *În continuarea cercetărilor privind obţinerea de substanţe antitricomonazice, au fost sintetizate amide N-substituite ale acidului p-nitrobenzoic prin aminoliza 1-(p-nitrobenzoil)-3,5-dimetilpirazolului în prezenţa unor sulfamide şi aminoacizi. Este semnalată activitatea antitricomonazică a unor derivaţi de sulfamidă precum şi activitatea mitodepresivă superioară*

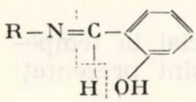
Trichomonas *Aminoacizi*
Medicamente *Sufathiazolum*

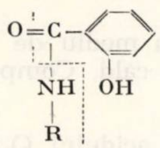
În cercetări anterioare am făcut cunoscută activitatea antitricomonazică a unor compuşi (1—5).

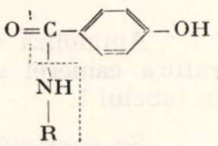
Prin studiul critic al unor date din literatură (6, 7) am sesizat activitatea puternic antitricomonazică a unor hidrazone ale aldehidei salicilice de forma :



Presupunînd că activitatea antitricomonazică a hidrazonei arătate s-ar datora restului 0-hidroxibenzilidenic, am sintetizat şi cercetat unii derivaţi ai sulfamidelor şi ai unor aminoacizi aromatici de forma :


(I)

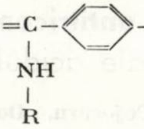

(II)


(III)

Am considerat favorabilă introducerea acestor resturi pe molecula sulfamidelor şi a unor aminoacizi, ştiut fiind că activitatea în general nu depinde numai de prezenţa unor grupări active, ci şi de molecula

suport, care, influențînd proprietățile fizico-chimice ale compușilor, influențează implicit și proprietățile biologice (8). În alegerea moleculei suport, am plecat și de la considerentul că în medicația antitricomonazică complexă, sulfamidele se asociază de cele mai multe ori cu medicamente specifice (9—11).

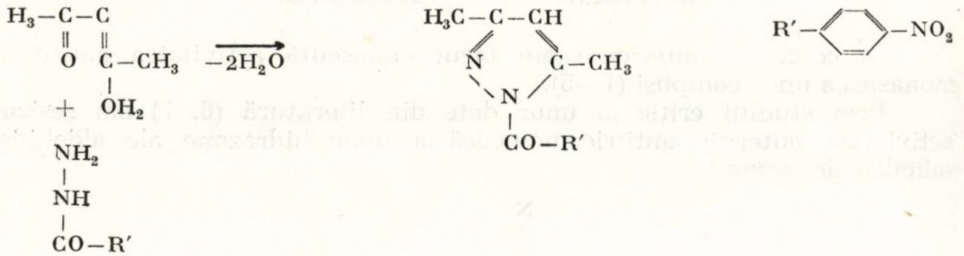
Substanțele preparate aparținînd structurilor (I) (II) s-au dovedit a fi active antitricomonazice. Bazați pe rezultatele obținute, ne-am propus a urmări în continuare derivați de forma :

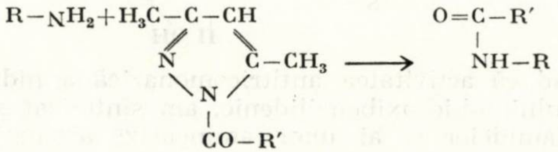


(IV)

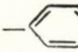
Ne-am orientat spre această structură ținînd seama și de faptul că cele mai multe substanțe cu activitate antitricomonazică (12, 13) cuprind în structura lor gruparea $—NO_2$ și pentru a urmări măsura în care efectele acestei grupe atrăgătoare de electroni influențează activitatea, comparativ cu compușii similari cu gruparea —OH (III).

Prepararea compușilor (IV) s-a efectuat prin aminoliza 1-paranitrobenzoil-3,5-dimetilpirazolului (14, 15), obținut prin condensarea hidrazidei p-nitrobenzoice cu acetilacetona în mediu de acid clorhidric la rece sau etanol la cald.

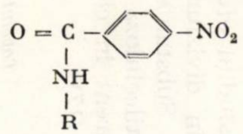




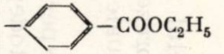
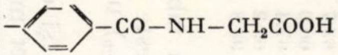
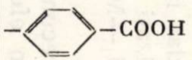
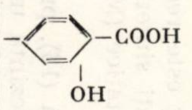
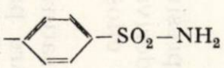
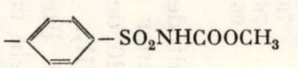
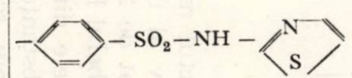
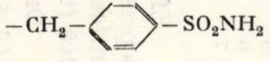
Aminoliza s-a efectuat în mediu de acid acetic glacial la temperatura camerei sau dioxan la cald. Compușii preparați sînt prezentați în tabelul I.

Se constată că migrarea acidului O_2N —  —CO— de pe azotul heterociclic pe gruparea aminică $—NH_2$ a sulfamidelor și a unor aminoacizi are loc cu ușurință. Aceasta demonstrează că electronii „p" ai azotului din ciclu pe care este grefată grupa —CO sînt mai puțin conjugați cu gruparea carbonil și mai angajați în sistemul conjugat

Tabelul 1



(IV)

Nr	R	Formula G. M.	pt°C recrist	R%	N% calc.	N% găsit	Concentrația γ/ml 2 000	200	20	2
1		$C_{16}H_{14}O_5N_2$ 314, 294	220 Alcool	90,1	8,91	8,87	—	—	—	—
2		$C_{16}H_{13}O_6N_3$ 334,292	282 Alcool	89,7	22,24	12,40	—	—	—	—
3		$C_{14}H_{10}O_5N_2$ 286,241	337 340 Alcool (lit. 20)	89,3	9,78	10,00	—	—	—	—
4		$C_{14}H_{10}O_6N_2$ 302, 240	292—93 Alcool	95,1	9,26	9,40	—	—	—	—
5		$C_{13}H_{11}N_3O_5S$ 321,308	240 (desc) 236—40 Alcool (lit. 19)	96,2	13,08	13,06	Activ	Activ	Activ	—
6		$C_{15}H_{13}N_3O_6S$ 363,344	272 270—73 Acid acetic (lit. 19)	90,1	11,56	11,59	Activ	Activ	Activ	Activ
7		$C_{16}H_{12}N_4O_5S_2$ 404,420	268—70 Alcool	91,2	13,85	14,00	Activ	Activ	Activ	Activ
8		$C_{14}H_{13}N_3O_5S$	266—67 Alcool	94,7	12,53	12,62	—	—	—	—
9	—COOH	$C_{14}H_{10}O_5N_2$ 286,241	245 243 Alcool (lit. 20)	92,4	9,78	10,03	—	—	—	—

aromatic, permiţînd astfel uşor hidroliza acidului și migrarea acestuia pe gruparea $—NH_2$ mai nucleofilă.

Testarea activităţii antitricomonazice s-a efectuat *in vitro*, în comparaţie cu metronidazol, prin contact direct sub microscop, între soluţia de cercetat și secreţia vaginală bogată în paraziţii vii. Pe lîngă modificările succesive ale parazitului pînă la distrucţia celulară, metoda folosită permite și observaţii asupra difuzibilităţii soluţiilor de testat în mediul heterogen al secreţiei vaginale, înlăturînd factorii de eroare legaţi de dezvoltarea tricomonadelor în culturi. Testarea activităţii antitricomonazice a p-nitrobenzamid derivaţilor (tabelul I) scoate în evidenţă activitatea derivaţilor de sulfamidă, cu excepţia compusului provenit de la marfanil, observaţie valabilă și pentru compușii aparţinînd formulelor structurale (I, II, III).

În comparaţie cu analogii aparţinînd formei structurale (III), compuşii preparaţi (IV) prezintă o activitate antitricomonazică superioară, confirmîndu-se și de data aceasta importanţa restului $—NO_2$ în structura acestor medicamente.

Cunoscute fiind proprietăţile mutagene ale unor derivaţi sulfamidici (16) ne-am propus completarea cercetărilor asupra compuşilor sintetizaţi şi prin determinarea activităţii mitodepresive a acestora.

Determinarea activităţii mitodepresive s-a făcut prin studiul efectului inhibitor exercitat asupra creşterii celulei vegetale în diviziune, respectiv pe meristeme radiculare de *Lepidium sativum L.* Substanţele fiind greu solubile în apă au fost aduse în emulsie de metilceluloză și testate comparativ cu o serie de medicamente utilizate curent în chimioterapia oncologică, după metoda biotestului comparat (17).

Tabelul II

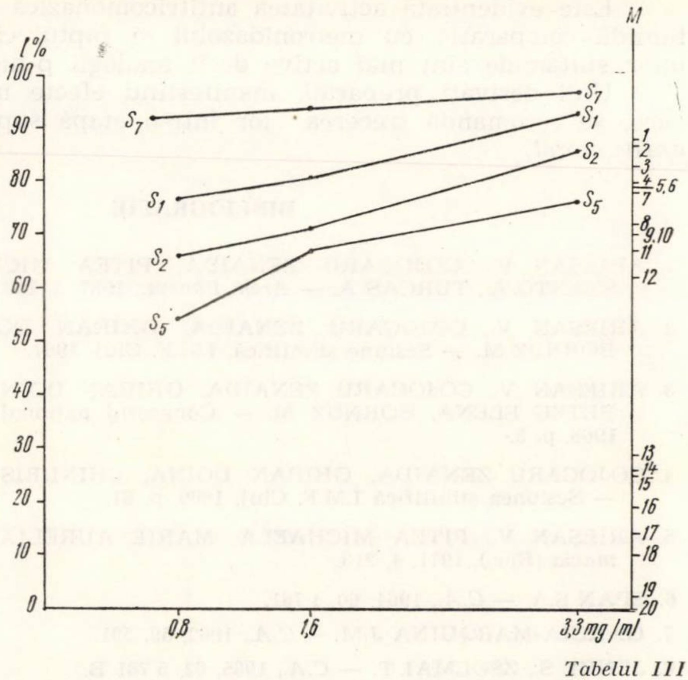
Efectul mitodepresiv prezentat de p-nitrobenzamide N-substituite în emulsie de metilceluloză asupra celulei vegetale în diviziune

Nr. crt.	Inhibiţia %		
	3,3 mg/ml	1,6 mg/ml	0,8 mg/ml
1	93,3	81,4	77,0
2	85,6	71,6	66,6
3	68,8	63,7	58,7
4	76,2	60,0	54,0
5	76,7	67,4	54,1
6	76,0	69,2	63,8
7	96,5	94,8	91,9

Efectul mitodepresiv este redat în tabelul II și fig. 1, efectul mitodepresiv al unor derivaţi sintetizaţi este prezentat comparativ cu cel manifestat de 20 de citostatice (M_1—M_{20}) uzuale în chimioterapia oncologică (tabelul III).

Datele din literatură (18), precum și experienţa noastră, recomandă ca substanţele care prezintă un efect mitodepresiv de peste 50% în cadrul unui *screening vegetal*, să fie trecute în etapa superioară de *screening antitumoral.*

Fig. 1. — Efectul mitodepresiv prezentat de unele p-nitrobenzamide N-substituite, în emulsie de metilceluloză, asupra meristemelor radiculare de *Lepidium Sativum* L., prin comparație cu o serie de medicamente citostatice (M_1—M_{20}).



Tabelul III

Efectul mitodepresiv prezentat de o serie de medicamente citostatice, în emulsie de metilceluloză, asupra meristemelor radiculare de Lepidium sativum L

Nr.	Numele medicamentului	Inhibiția maximă (%)	Concentrația (mg/ml)
1	I.O.B.—82	88	3,3
2	Alkeran	87	4,0
3	BCNU	83	3,3
4	Oncotiotepa	80	4,0
5	Lyovac	79	0,2
6	Fluorouracile	79	6,6
7	Leukeran	78	0,6
8	Mustine (clorhidrate)	72	0,3
9	Colchicine	70	1,6
10	Methotrexate	70	0,16
11	Sinalost	67	0,33
12	Natulan	62	3,3
13	Endoxan	29	1,66
14	Citosulfan (Myleran)	26	3,3
15	Oncovin	25	0,06
16	Distilbene	19	3,3
17	Mitomicine C	14	0,06
18	Purinetol	10	0,66
19	Vincaleucoblastine	2,3	0,02
20	L-Asparaginase	0	220 UI

CONCLUZII

Au fost sintetizate și cercetate din punctul de vedere al activității antitricomonazice unele amide N-substituite ale acidului p-nitrobenzoic.

Prepararea acestora s-a făcut prin aminoliza 1-p-nitrobenzoil-3,5-dimetilpirazolului în prezența unor sulfamide și aminoacizi.

Este evidenţiată activitatea antitricomonazică a derivaţilor de sulfamidă comparativ cu metronidazolul şi faptul că 1-nitrobenzamidele unor sulfamide sînt mai active decît analogii p-hidroxisubstituiţi.

Unii derivaţi preparaţi, manifestînd efecte mitodepresive superioare, se recomandă trecerea lor într-o etapă superioară de *screening antitumoral*.

BIBLIOGRAFIE

1. ARIEŞAN V., COJOCARU ZENAIDA, PITEA MICHAELA, BORNUZ M., SZANTO A., TURCAŞ A. — *Arch. Pharm.*, 1967, 2, 139.
2. ARIEŞAN V., COJOCARU ZENAIDA, GHIRAN DOINA, PETEU ELENA, BORNUZ M. — Sesiune ştiinţifică, I.M.F. Cluj, 1967.
3. ARIEŞAN V., COJOCARU ZENAIDA, GHIRAN DOINA, MOGA MINODORA, PETEU ELENA, BORNUZ M. — Congresul naţional de farmacie, Bucureşti, 1968, p. 5.
4. COJOCARU ZENAIDA, GHIRAN DOINA, CHINDRIŞ ELENA, ARIEŞAN V. — Sesiunea ştiinţifică I.M.F. Cluj, 1969, p. 81.
5. ARIEŞAN V., PITEA MICHAELA, MARIE AURELIA, BORNUZ M. — *Farmacia (Buc.)*, 1971, 4, 213.
6. SPAN S.A. — *C.A.*, 1964, 60, 1 761.
7. GARCIA-MARQUINA J.M. — *C.A.*, 1962, 59, 591.
8. JENEY S., ZSOLMAI T. — *C.A.*, 1965, 62, 5 781 B.
9. JIKOREV O. — Parasitologie für Ärzte. Ed. Fischer, 1960, 155.
10. CHAPPAZ A. şi colab. — *Press. méd.*, 1957, 65, 425.
11. SÖREL C. — *Presse méd.*, 1954, 62, 602.
12. ISMAILOV N., NOVITSKAYA N.A. — *Farmakol i. Toxikol.*, 1965, 2, 224.
13. WIESNER K., FINK H. — Fortschritte der Arzneimittel-forschung, Ed Birkhäuser, Basel, 1966, 9, 361.
14. RIED W., MEYER A. — Ber. 90, 1957, 2 841.
15. STAAB H. A. — Liebigs *Ann. Chem.*, 1959, 622, 31.
16. LAZANYI A. — *Stud. Cercet. Biol., Cluj*, 1961, 12, 2.
17. GAGIU F., CACOVEANU AL., NISTOR C. — *Farmacia (Buc.)*, 1972.
18. MARAL R., GANTER P. — *Bull. Cancer*, 1966, 2, 201.
19. BRETSCHNEIDER H., KLOOTZER W. — *Chem. Ztbt*,, 1957, 5 826
20. Panos gramaticalis — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1960, II, 1957.

Indicele de clasificare : 615.777/.779

RÉSUMÉ

V. Arieşan, Zenaida Cojocaru, Doina Ghiran, Elena Chindriş, Minodora Juga, Fl. Gagiu, C. Nistor, Al. Cacoveanu — RECHERCHES SUR QUELQUES ANTITRICHOMONASIQUES DE SYNTHÈSE. AMIDES N-SUBSTITUÉES DE L'ACIDE P-NITROBENZOÏQUE

En continuant les recherches concernant l'obtention de substances antitrichomonasiques, on a réussi à synthétiser des amides N-substituées de l'acide p-nitro-benzoïque par l'aminolyse 1-(p-nitro-benzoïl)-3,5-diméthylpyrazol en présence de quelques sulfamides et aminoacides.

L'activité antitrichomonasique de certains dérivés de sulfamide ainsi que l'activité mito-dépressive supérieure y sont signalées.

ZUSAMMENFASSUNG

V. Arieşan, Zenaida Cojocaru, Doina Ghiran, Elena Chindriş, Minodora Juga, Fl. Gagiu, C. Nistor, Al. Cacoveanu — UNTERSUCHUNGEN ÜBER EINIGE SYNTHETISCHE ANTITRICHOMONAS MITTEL DURCH N-SUBSTITUIERTE AMIDE DER P-NITROBENZENSÄURE

In Fortführung der Untersuchungen hinsichtlich der Gewinnung von antitrichomonas Substanzen wurden N-substituierte Amide der p-Nitrobenzoesäure durch Aminolyse 1-(p-Nitrobenzoil)-3,5-Dimethylpyrazolamylosin in Gegenwart einiger Sulfonamide und Aminosäuren synthetisiert.

Man zeigt die antitrichomonas Wirkung einiger Derivate von Sulfonamid sowie din stärkere mitodepressive Wirkung.

SUMMARY

V. Arieşan, Zenaida Cojocaru, Doina Ghiran, Elena Chindriş, Minodora Iuga, Fl. Gagiu, C. Nistor, Al. Cacoveanu — STUDIES ON SOME ANTI-TRICHOMONAS DRUGS. N-SUBSTITUTED AMIDES OF THE P-NITRO-BENZOIC ACID

Continuing the studies concerning the obtention of anti-trichomonas drugs the authors have synthesized N-substituted amides of the p-nitro-benzoic acid by aminolysis of 1-(p-nitrobenzyl)-3,5-dimethylpirazolol in the presence of some sulphonamides and of aminoacids. The anti-trichomonas activity was noted of some derivatives of sulphonamides as well as a superior depressive activity of the mitoses.

РЕЗЮМЕ

В. Ариешан, Зенаида Кожокару, Дойна Гиран, Елена Киндриш, Минодора Юга, Ф. Гаджиу, К. Нистор, А. Каковяну — ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНТИТРИХОМОНАДНЫХ ПРЕПАРАТОВ N-ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ Р-НИТРОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Продолжая свои исследования по вопросу получения антитрихомонадных препаратов, авторы синтезировали N-замещенные амиды р-нитробензойной кислоты при помощи аминолиза 1-(р-нитробензоил)-3,5-диметилпиразола в присутствии некоторых сульфамидов и аминокислот. Подчеркивается антитрихомонадная активность некоторых сульфамидов и их более сильно выраженная антимитотическая активность.

REFERATE

ACŢIUNEA ANTIINFLAMATOARE EXPERIMENTALĂ A INHIBITORULUI LUI KUNITZ ŞI NORTHROP (INIPROL), **H. Schmitt, J—P Giroud, N. Petillot,** Thérapie, 1972, **27,** 4, 601—608.

Inhibitorul parotidian al plasminei (Trasylol) reduce edemul labei la şobolan şi această acţiune a lui a fost explicată prin diminuarea secreţiei de kalidină pe care o produce trasylolul.

Inhibitorul pancreatic al lui Kunitz şi Northrop are unele proprietăţi asemănătoare trasylolului şi de aceea autorii abordează studiul activităţii lui antiiflamatoare, folosind mai multe modele experimentale.

Se cercetează acţiunea asupra retenţiei inflamatorii acute (injectarea de

formol 4% sau substanță SQ 1205 soluție 0,4% în zona plantară a labei posterioare de șobolan) și cronice (provocarea granulomului inflamator la șobolan prin implantarea unui fragment de bumbac).

Rezultatele obținute arată că inhibitorul pancreatic are acțiune antiinflamatoare atît după administrarea locală cît și parenterală.

Elena Cristea

STUDIUL FARMACOLOGIC AL ESTERULUI TRIMETOXIBENZOIC AL FENILBUTAZONEI (LH-150) : CONCENTRAȚII SANGUINE ȘI ACTIVITATE ANTIINFLAMATORIE, **J. Cubeiro, G. Ciuro, A. J. Farre, J. M. Caldero, M. Bartolome, A. Jurado,** Thérapie, 1972, **27**, 4, 589—600

Fenilbutazona este unul din cei mai activi agenți antiinflamatori cu largă utilizare în terapeutică dar care produce ca efecte secundare intoleranță digestivă pînă la ulcere gastrice și duodenale și retenție de sodiu și apă.

În scopul diminuării efectelor adverse ale substanței a fost sintetizat compusul : 4-butil-, 2-difenil - 3 - (3, 4, 5, -trimetoxibenzoil)-pirazolidină sau LH-150.

Autorii studiază, în prima parte a lucrării, curbele concentrațiilor sanguine ale compusului LH-150 și fenilbutazonei după administrare orală la șobolan în doze diferite și cuprinzînd perioada de la prima oră pînă la ora a 7-a.

Rezultatele obținute arată că valorile concentrațiilor sanguine ale fenilbutanozei sînt mai mari decît cele ale compusului LH-150.

În partea a doua a lucrării se cercetează activitatea antiinflamatorie pe două modele experimentale (inflamațiile produse prin carragenină și prin implantarea de pelete de bumbac) prin care se constată că cele două substanțe sînt echivalente. Dar raportul activitate/concentrație plasmatică are o valoare mai bună pentru LH-150 decît pentru fenilbutanoză, deci pentru primul compus este mai avantajoasă utilizarea lui ca antiinflamator dată fiind și toxicitatea mai mică pe care o are.

Elena Cristea

Derivați 2-stiril-4 (3 H)-chinazolonici. Nota I. Condensarea acidului 2-metil-4 (3 H)-chinazolon-3-il-acetic cu benzaldehida

L. Avram, Victoria Ursu-Kenyeres, I. Ursu-Kenyeres

Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Fiind cunoscut faptul că introducerea grupei stiril la C^2 al unor chinazolone conduce la creșterea acțiunii anticonvulsivante și la scăderea activității deprimante centrale ne-am propus obținerea unor derivați 2-stirilici ai 4(3H)-chinazolonei. Este studiată reacția de condensare dintre acidul 2-metil-4(3H)-chinazolon-3-il-acetic și aldehida benzoică, stabilindu-se că: la reacția de condensare ia parte grupa metil de la C^2 fiind mai reactivă decît grupa metilen și că paralel cu condensarea bimoleculară, are loc și o condensare secundară trimoleculară. S-au studiat diverși factori ce influențează reacția de condensare: mediu de reacție, catalizator, temperatură, timp și raportul dintre reactanți.*

Cei trei produși noi sintetizați, necitați în literatura cercetată, sînt caracterizați prin determinări cantitative de C, H, N, iar structura lor este confirmată prin studiul spectrelor IR și RMN.

Chinazolone
Aldehide
Condensare moleculară

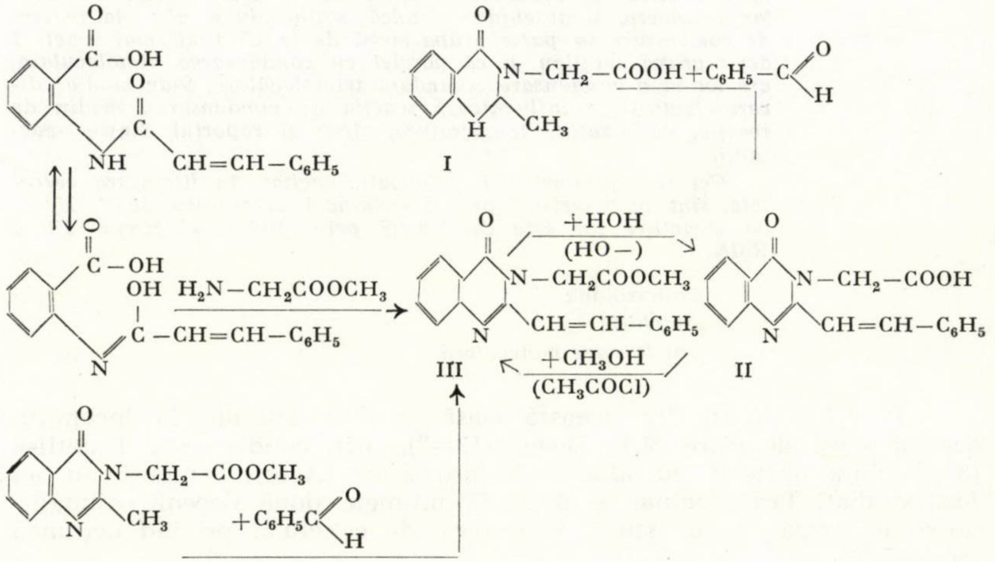
Primii compuși din această clasă au fost obținuți la începutul acestui secol de către N.T. Bogert (1—3), prin condensarea 2-metil-4 (3 H)-chinazolonelor cu aldehidele aromatice. Acești compuși nu au fost studiați farmacodinamic decît în ultimele două decenii, ajungîndu-se în urma acestor studii la o serie de concluzii privind acțiunea lor (4, 5, 6).

Un studiu chimic și farmacologic aprofundat, făcut de Boltze și colab. (7), a dus la concluzia că introducerea grupei stiril în molecula chinazolonelor, dotate cu acțiune deprimantă centrală și anticonvulsivantă produce, în general, o scădere a primei acțiuni și o exaltare a ultimei.

Bazați pe aceste concluzii ne-am propus sintetizarea unor 2-stirilchinazolone care ar putea avea o acțiune anticonvulsivantă evidentă. În această notă a fost efectuat un studiu asupra reacției de condensare între acidul 2-metil-4 (3 H)-chinazolon-3-il-acetic cu aldehidă benzoică, în scopul stabilirii condițiilor de reacție și a modului în care ea decurge.

Acidul 2-metil-4(3 H)-chinazolon-3-il-acetic (I), produsul de bază în sinteza acestor compuși, a fost preparat după metodele indicate de

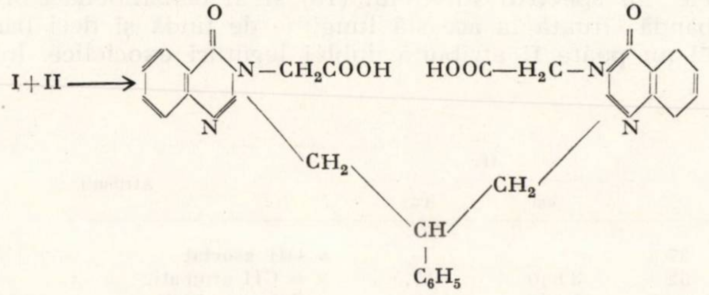
literatură (8). În molecula acestui acid sînt prezentate două grupări reactive și anume : radicalul metil de la C^2 aflat sub influența grupei —N=C— dotată cu efect —E puternic și gruparea metilen din poziția 3 aflată sub influența efectului —E al grupei carboxil. Existența acestor două grupări în molecula acidului de bază face posibil ca în reacția de condensare cu aldehidele aromatice să ia parte fie una din aceste grupări și anume cea mai reactivă, fie amîndouă, dacă reactivitatea este apropiată. Teoretic se poate afirma că la reacția de condensare va participa cel puțin în anumite condiții, numai gruparea metil de la C^2, aceasta fiind mai reactivă. Studiile efectuate de noi confirmă aceste premise teoretice, obținîndu-se acidul 2-stiril-4(3 H)-chinazolon-3-il-acetic (II). Confirmarea structurii acestui acid a fost făcută pe cale chimică și prin determinări spectrale în IR și RMN. Produsul II a fost sintetizat pe o altă cale, pornindu-se de la acidul N-cinamoilantranilic prin condensarea acestuia cu glicolatul de metil, urmată de hidroliza alcalină a esterului metilic (III), care la rîndul său a fost obținut din acidul II și alcool metilic în prezența clorurii de acetil, precum și prin condensarea esterului metilic al acidului I cu aldehidă benzoică :



Dintre cele trei metode indicate în schema de mai sus pentru sinteza esterului III, s-a ajuns la concluzia că metoda care pornește de la esterul metilic al acidului 2-metil-4(3 H)-chinazolon-3-il-acetic, este cea mai avantajoasă, ducînd la un randament mai bun și la un produs mai ușor de purificat. Hidroliza alcalină a esterului (III) obținut prin această cale duce la acidul II.

Paralel cu condensarea principală bimoleculară, arătată mai sus, are loc și o condensare secundară trimoleculară, din care rezultă produsul 1,3-bis-(3-carboximetil 4 (3H)-chinazolon-2-il)-2 fenilpropanul (IV). Inițial se formează produsul II care printr-o adiție nucleofilă a

unei alte molecule de componentă metilenică (I), în prezența catalizatorilor bazici, conduce la produsul IV.



IV

Compusul IV cristalizează cu 1,5 moli acid acetic (IV a) sau 1,5 moli apă (IV b), în funcție de modul în care s-a efectuat cristalizarea. Solvenții de cristalizare sînt puternic reținuți, nefiind îndepărtați nici prin încălzire la 140°/4 mm. O creștere a temperaturii peste această valoare duce la descompunerea produsului.

În privința condițiilor optime de desfășurare a reacției de condensare au fost studiați o serie de factori : mediu de reacție, catalizatorul, temperatura, timpul de reacție și proporția între reactanți. Dintr-o serie de solvenți întîlniți în literatură în condensările de acest tip (4, 5, 7, 9, 13), rezultatele cele mai bune au fost obținute cu acidul acetic. În privința catalizatorilor, literatura arată că reacția de condensare crotonică decurge cu randamente bune în cataliza bazică. Dintre catalizatorii bazici : acetat de sodiu, piridină, trietilamină, piperidină (9, 14), cele mai bune randamente și produși mai ușor de purificat se obțin dacă se folosește trietilamina. Temperatura optimă este de 118° (fierbere la reflux), timpul de încălzire 2—3 ore, iar raportul optim dintre reactanți este de 1 mol componentă metilenică la 1,2 moli aldehidă.

Cei trei produși noi (II, III și IV), necitați în literatura cercetată, au fost caracterizați prin determinări cantitative de C, H și N, rezultatele fiind trecute în tabelul I.

Tabelul I

Substanța	C% Calcul	C% Găsit	H% Calcul	H% Găsit	N% Calcul	N% Găsit
II	70,58	70,37	4,60	4,67	9,15	9,04
III	71,24	70,91	5,03	5,24	8,74	8,56
IV a	62,53	62,72	4,92	4,95	9,58	9,60
IV b	63,15	63,12	4,94	5,01	10,15	10,04

Confirmarea structurii produșilor noi sintetizați s-a făcut cu ajutorul spectrelor în IR și RMN.

Spectrele infraroșii s-au efectuat folosindu-se tehnica pastilării în bromură de potasiu, înregistrările făcîndu-se între 650 și 4 000 cm^{-1}. Benzile de absorbție, caracteristice pentru compușii II și III, sînt redate în tabelul II.

Din examinarea datelor, se remarcă prezența unei benzi intense, neîntîlnită în spectrul nici unui compus chinazolonic citat în literatură,

situată la 1 550 cm^{-1}. Această bandă a fost atribuită pulsației de schelet a sistemului 4(3 H)-chinazolonic conjugat cu grupa stiril, bazați pe următoarele : în spectrul stirenului (15) și al benzilidenacetofenonei nu apare o bandă situată la această lungime de undă și deci banda de la 1 550 cm^{-1} nu poate fi atribuită dublei legături exociclice. În spectrele

Tabelul II

II		III		Atribuții
cm	i%	cm	i%	
3 380	37,5	—	—	ν OH asociat
3 025	32	3 040	17,5	ν = CH aromatic
—	—	2 995	21	ν CH_3 asimetric
2 992	21	2 930	22,5	ν CH_2 asimetric
2 835	27	2 830	12	ν CH_2 simetric
1 715	61,5	1 738	75	ν C=O din carboxil
1 678	73	1 675	77	ν C=O din ciclul chinazolinic
1 640	64	1 632	37	ν CH=CH conjugat
1 608	57	1 608	43,5	Bandă chinazolon I
1 570	60,5	1 572	66,5	Bandă chinazolon II
1 550	72	1 550	76,5	ν schelet conjugat
1 473	57,5	1 473	65	bandă chinazolon III
1 303	39	1 300	27	δ ciclu chinazolonic
1 220	61	—	—	ν C—O, δ OH
1 184	58,5	1 185	64	δ CH în plan
1 110	29	1 112	20	δ CH în plan
973	49	965	42	δ CH=CH trans
758	50	767	41	δ CH în afară plan pt. 5 H alăturați
748	48,5	746	34	δ CH în afară plan pt. 5 H alăturați
680	42	676	31	δ CH în afară plan pt. 5 H alăturați

compușilor 2-metilchinazolonei, a acidului 2-metil-4(3 H)-chinazolon-3-il-acetic, precum și în spectrul compusului IV, banda este absentă, însă ea apare în spectrul 2-steril-4(3 H)-chinazolonei, ca și la compușii II și III care conțin grupa stiril.

Spectrele infraroșii ale compusului IV conțin benzi caracteristice structurii chinazolonice, precum și cele care pun în evidență gruparea metilen, carboxil și ciclul benzenic monosubstituit.

Datele furnizate de spectroscopia în infraroșu fiind insuficiente, s-au efectuat și spectrele de rezonanță magnetică nucleară pentru cei trei produși.

Acestea s-au efectuat în soluție de acid trifluoracetic deuterat, cloroform deuterat și dimetilsulfoxid deuterat. În spectrele produșilor II și III apare un semnal sub formă de multiplet nerezolvat în intervalul δ ↓ = 7,2 — 8,2 ppm, corespunzător la 8 protoni aromatici (protonii de la C^6, C^7, C^8 din nucleul benzenic al 4-chinazolonei și 5 protoni de la ciclul benzenic al grupei stiril). Protonul de la C^5 dă un semnal sub formă de cuartet în intervalul δ ↓ = 8,25 — 8,5 ppm. Structura de cuartet se datorește unor cuplaje de 7 Hz și 1—2 Hz caracteristic unor cuplaje *orto* și *meta* în inelele aromatice. Protonii olefinici apar sub forma unui sistem AB, δ = 6,8 — 7,25 ppm pentru unul din aceștia și δ = 7,9 — 8,2 ppm pentru celălalt. Constanta de cuplaj mare de 16 Hz indică poziția *trans* a acestor doi protoni, fapt în concordanță cu rezultatele obținute prin analiza spectrelor în infraroșii. Cei doi protoni ai grupei metilen dau un semnal sub formă de singlet în intervalul

$\delta = 5{,}02 — 5{,}2$ ppm. La produsul III apare un semnal sub formă de singlet la $\delta = 3{,}8$ ppm datorit celor trei protoni ai grupei metil din ester. În spectrul produsului IV, în intervalul $\delta = 7{,}1 — 7{,}8$ ppm apare un semnal sub formă de multiplet corespunzător la 11 protoni aromatici (6 de la cele două nuclee chinazolonice C^6, C^7, C^8 și 5 de la nucleul benzenic intermediar). Cei 2 protoni din poziția 5 a celor două cicluri chinazolonice dau un semnal la $\delta = 8$ ppm sub formă de dublet, iar cei 4 protoni ai celor două grupe metilenice dau un semnal sub formă de singlet la $\delta = 5{,}055$ ppm. Următoarele semnale indică prezența celor 5 protoni ai punții propilice de legătură : protonul de la C^2 al punții propilice produce un semnal sub formă de multiplet la $\delta = 4{,}23$ ppm ceilalți 4 protoni ai punții apar sub forma sistem AB, $\delta = 3{,}05$ ppm și $\delta = 3{,}55$ ppm cu o constanță de cuplaj de 15 Hz despicat mai departe de protonul de la C^2 al punții propilice cu o constantă de cuplaj de 7 Hz. În plus, la produsul IV a cristalizat din acid acetic și apă apare un semnal la $\delta = 1{,}95$ ppm corespunzător celor 3 protoni ai acidului acetic, iar la produsul IV b cristalizat din alcool butilic apare un semnal la $\delta = 3{,}2$ ppm datorit protonilor apei.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

II. *Acidul 2-stiril-4 (3 H)-chinazolon-3-il-acetic*

$C_{18}H_{14}N_2O_3$, GM = 306,31

2,16 g (0,01 mol) acid 2-metil-4 (3 H)-chinazolon-3-il-acetil se dizolvă la cald în 25 ml acid acetic glacial. Se adaugă 1 g (0,01 mol) trietilamină și 1,27 g (0,012 mol) aldehidă benzoică. Amestecul se fierbe la reflux 3 ore. Se lasă 24 de ore la temperatura camerei, se adaugă 125 ml apă, se fierbe 5 minute. După răcire, precipitatul se esorează, se spală cu apă, se cristalizează din alcool metilic. Se obțin 1,10 g (Rdt = 35,9%) produs galben cristalin cu p.t. = 257—8° (desc), practic insolubil în apă, solubil în alcool, dioxan, acid acetic, piridină, dimetilformamidă.

III. *Esterul metilic al acidului 2-stiril-4 (3 H)-chinazolon-3-il-acetic*

$C_{19}H_{16}N_2O_3$, GM = 320,35

2,32 g (0,01 mol) ester metilic al acidului 2-metil-4(3 H)-chinazolon-3-il-acetic se dizolvă în 10 ml acid acetic glacial. Se adaugă 1 g (0,01 mol) trietilamină și 1,27 g (0,012 mol) benzaldehida. Se fierbe 3 ore la reflux, lăsîndu-se 24 de ore la temperatura camerei. Se diluează cu 150 ml apă, se încălzește, apoi se separă precipitatul format. Purificarea se face prin recristalizări, inițial sau amestec de alcool și apă (4 : 1), apoi din alcool metilic și prin sublimare la 170—180° sub presiune redusă (4 mm). Se obțin 1,11 g (Rdt = 34,6%) produs cristalizat în ace foarte fine lungi, mătăsoase, lucioase, galbene, cu p.t. = 187°. Este solubil în alcool etilic, cloroform, dioxan, insolubil în eter, benzen, ligroină.

IV. *1.3-Bis-(3-carboximetil-4(3 H)-chinazolon-2-il)-2-fenilpropan*

$C_{29}H_{24}O_6N_4$, GN = 524,51

A fost obținut prin două metode :

1. Apele mume rezultate după separarea acidului 2-stiril-4(3 H)-chinazolon-3-il-acetic (II) se concentrează pe baie de apă la o treime din volum. Se separă cristalele depuse după răcire, iar în filtrat se adaugă

acid clorhidric diluat ; precipitatul obținut se separă. Se reunesc cele două produse, se spală inițial prin fierbere cu alcool metilic (3—4 spălări), apoi se cristalizează din amestec de acid acetic și apă (1 : 1) (IV a) sau din alcool butilic (IV b). Este un produs alb cristalizat cu p.t. = 191°. Rezultă 0,42 g (Rdt = 15,9). Este solubil în alcooli superiori (nonilic, decilic), piridină, greu solubil în alcooli inferiori, insolubil în cloroform, benzen, ciclohexan.

2. O cantitate de 3,06 g (0,01 mol) acid 2-stiril-4(3 H)-chinazolon-3-il-acetic (II) se dizolvă prin încălzire în 25 ml acid acetic glacial. Se adaugă 2,16 g (0,01 mol) acid 2-metil-4(3 H)-chinazolon-3-il-acetic (I) și 1 g (0,01 mol) trietilamină. Se fierbe la reflux 3 ore. După răcire se adaugă 100 ml apă, cînd precipită produsul II nereacționat și care se cristalizează din alcool metilic.

În apele mume se precipită cu acid clorhidric produsul IV, purificat prin spălări cu alcool metilic și cristalizări (8—10 operații) din acid acetic și apă (1 : 1) (IV a) sau alcool butilic (IV b), așa cum s-a arătat mai sus. Rezultă 3,12 g (Rdt = 59,5) produs cu p.t. = 191—2°.

CONCLUZII

Din cercetările efectuate privind reacția de condensare dintre acidul 2-metil-4(3 H)-chinazolon-3-il-acetic cu aldehida benzoică se desprind următoarele concluzii :

1. Dintre cele două grupări reactive existente în molecula acidului 2-metil-4(3 H)-chinazolon-3-il-acetic, grupa metil de la C^2 are o reactivitate mai mare, numai aceasta participînd la reacția de condensare.

2. Alături de condensarea principală bimoleculară are loc și o condensare secundară trimoleculară, formîndu-se 1,3-bis-(3-carboximetil-4(3 H)-chinazolon-2-il)-2-fenilpropanul.

3. S-au stabilit condițiile optime de reacție privind solventul, catalizatorul, temperatura, timpul de încălzire și raportul dintre reactanți.

4. S-au sintetizat trei compuși noi, necitați în literatura cercetată, care au fost caracterizați prin determinări cantitative de C, H și N.

5. Confirmarea structurii compușilor noi sintetizați a fost făcută prin studiul spectrelor în IR și RMN.

BIBLIOGRAFIE

1. BOGERT N. T., BEAL G. D., AMEND C. G. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1910, 32, 1 654.
2. BOGERT N. T., BEAL G. D. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1912, 34, 516.
3. BOGERT N. T., CLARK H. — *J. Amer chem. Soc.*, 1 924, 46, 1 294.
4. DHATT M. S., BAMI H. L. — *Curr. Sci.* 1959, 28, 367 în *Chem. Zbl.*, 1964, 892.
5. DHATT M. S. — *Curr. Sci.*, 1961, 30, 179 în *Chem. Zbl.*, 1962, 13 810.
6. AMIN A. H., MEHTA D. R., SAMARTH S. — Progress in Drug Ress, 1970, 14.
7. BOLTZE H., BELL H. D., LEHWALD H., LORENZ D. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1963, 8, 658.
8. BERECHET ANA — Teză de doctorat, I.M.F. București, 1970.
9. HENECKA H. — Methoden organischen Chemie, Houben-Weyl-Müler 1955, 228.
10. MÂNDĂȘESCU L., CRIVĂȚ L. — *Stud. Cercet. st. chim. (Iași)*, 1960, 11, 75.
11. HEILBORN I. M., KITCHEN F. N., PARKES E. B., SUTTON G. D. — *J. chem. Soc.*, 1925, 127, 2 167.

12. BUU. HOI N. P., XUONG N., CONG TRIEN T. — *Bull. soc. chim. Fr.*, 1961, 1 400.
13. MIGUEL J. F. — *Bull. soc. chim. Fr.*, 1961, 1 369.
14. NIELSEN A. T., HOULIHAN W. — The aldol condensation. Organic reaction, Ed. J. Wiley, New York, 1968, 16, 2.
15. BELLAMY L. J. — The infrared spectra of complex molec., Ed. Methuen, Londra, 1954, 88, 89.

Indicele de clasificare : 615. 789—012. 3.

RÉSUMÉ

L. Avram, Victoria Ursu-Kenyeres, I. Ursu-Kenyeres — DÉRIVÉS 2-STIRYL-4 (3H)-QUINAZOLONIQUES. NOTE I. LA CONDENSATION DE L'ACIDE 2-MÉTHYLE-4(3H)-QUINAZOLONE-3-IL-ACÉTIQUE AVEC LA BENZALDÉHYDE

Étant donné qu'il est notoire que l'introduction du groupe stiryl au C^2 de certaines quinazolones conduit à la croissance de l'action anticonvulsivante et à la diminution de l'activité déprimante centrale nous nous sommes proposé d'obtenir des dérivés 2-stiryliques de la 4(3H)-quinazolone. On étudie la réaction de condensation entre l'acide 2-methyle-4(3H)-quinazolone-3-il-acetique et l'aldéhyde benzoïque, en établissant que : à la réaction de condensation y participe le groupe méthyle provenant de C^2 qui est plus réactif que le groupe méthylène et que parallèlement à la condensation bio-moléculaire a lieu aussi une condensation secondaire trimoléculaire. On a étudié divers facteurs qui exercent une influence sur la réaction de condensation : milieu de réaction, catalyseur, température, temps et rapport entre les réactants.

Les trois produits nouveaux synthétisés, non-cités dans la littérature étudiée, sont caractérisés par des déterminations quantitatives de C,H,N et leur structure est confirmée par l'étude des spectres IR et RMN.

ZUSAMMENFASSUNG

Liviu Avram, Victoria Ursu-Kenyeres, Ion Ursu-Kenyeres — 2-STIRIL-4(3H)-CHINAZOLONICDERIVATE. BERICHT I. DIE KONDENSIERUNG VON ACIDUM 2-METHYL-4(3H)-CHINAZOLON-3-IL-ACETIC MIT BENZALDEHYD

Die Tatsache ist bekannt, dass die Einführung der Stiril-gruppe im C^2 einiger Chinazolone zum Ansteigen der antikonvulsiven Wirkung und zu einem Abfallen der zentralen hemmenden Tätigkeit führt. Deshalb haben sich Verff. vorgenommen, einnige 2-stirilische Derivate von 4(3H)-Chinazolon herzustellen. Die Kondensierungsreaktion zwischen Acidum 2-Mehyl-4(3H)-chinazolon-3-ilacétic und Benzaldehyd wird studiert und festgestelt dass : bei der Kondensierungsreaktion die Methylgruppe von C^2 eilnimmt und wirksamer ist als die Methylengruppe und dass parallel mit der bimolekularen Kondensierung auch eine sekundäre trimolekulare Kondensierung stattfindet. Es wurden die verschiedenen Faktoren untersucht, die die Kondensierungsreaktion beeinflussen : das Reaktionsmedium, Katalysator, Temperatur, Zeit und Verhältnis zwischen den Reagentien.

Die drei neu synthetisierten Produkte, die in der durchsuchten Literatur nicht erwähnt wurden, sind durch quantitative Bestimmung von C, H, N charakterisiert und ihre Struktur ist durch Untersuchung der IR und RMN Spektren bestätigt.

SUMMARY

Liviu Avram, Victoria Ursu-Kenyeres, I. Ursu-Kenyeres — 2-STYRYL-4(3H)-QUINAZOLONIC DERIVATIVES. NOTE I. CONDENSATION OF 2-METHYL-4 (3H)-QHINAZOLON-3-IL-ACETIC ACID WITH BENZALDEHYD

The fact is known that the introduction of the styryl group to the C^2 of somequinazolones increases the anti-convulsivant activity and contributes to a lowering of the depressing action at the level of the central nervous system. The

authors have made an attempt to obtain 2-styryl derivatives of (4(3H)-quinazolone. The condensation reaction is studied between 2-methyl-4(3H)-quinazolon-3-il-acetic acid and benzoic aldehyde. It was established that the methyl group at C^2 is involved in the condensation reaction since it is more reactive than the methylen group and that in paralell with the bimolecular condensation takes place a trimolecular secondary condensation. Various factors were investigated that influence the condensation reaction : the reaction environment, the catalizer, the temperature, the ratio of the reacting substances. The three newly synthesized products that have not been mentioned previously in the literature, were characterized by quantitative determinations and their structure was checked by infra-red spectroscopy and by nuclear magnetic resonance spectra,

РЕЗЮМЕ

Ливиу Аврам, Виктория Урсу—Кениерес, Ион Урсу-Кениерес — 2-СТИРИЛ-4 (3Н)-ХИНОЗОЛОНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ. СООБЩЕНИЕ I. КОНДЕНСАЦИЯ 2-МЕТИЛ-4 (ТН)-СИНОЗОЛОН-3-ИЛ-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ С БЕНЗАЛДЕГИД

Так как известно, что введение группы стирил в (C^2) некоторых хинозолонов вызывает повышение антиконвульсивной и снижение подавляющей центральной деятельности, авторы исследовали возможность получения некоторых 2-стирилевых 4 (3Н) Хинозолоновых производных. Исследовалась реакция конденсации между 2-метил (4) (3Н) хинозолон-3-ил уксусной кислотой и между бензойным алдегидом и было установлено, что в реакции конденсации принимает участие метиловая группа C^2, более реактивная, чем метиленовая группа и что параллельно с бимолекулярной конденсацией происходит также и вторичная три молекулярная конденсация.

Исследовались различные факторы, которые влияют на реакцию конденсации: среда реакции, катализаторы, температура, время и отношение между принимающими в реакции участие препаратами.

Вновь синтезированные авторами 3 препарата еще не упоминаются в исследованной ими литературе; были установлены их характеристики путем количественных определений С—Н и N, а их структура была подтверждена путем исследования инфракрасного спектра и реакции A.M.N.

Separarea electroforetică a unor tranchilizante majore şi minore

Angela Voicu, I. Popa

Laboratorul de toxicologie, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT *S-a aplicat electroforeza pe hîrtie la separarea unor tranchilizante majore şi minore (fenotiazinice şi benzodiazepinice). Vizualizarea spoturilor pentru ambele grupe s-a realizat cu reactivii Dragendroff (modificat) şi iodoplatinat de potasiu iar diferenţierea cu clorură de paladiu şi sulfat de ceriu.*

Electroforeză. Fenotiazine.
Tranchilizante. Benzodiazepine

Într-o lucrare anterioară (1) s-a studiat separarea prin cromatografie în strat subţire a unor tranchilizante majore (derivaţi de fenotiazină) şi minore (derivaţi de benzodiazepină), urmărind comportarea acestora în funcţie de sistemul de migrare şi reactivii de localizare.

Scopul prezentei lucrări constă din aplicarea tehnicii electroforetice pe hîrtie pentru separarea grupului de substanţe amintite şi posibilitatea caracterizării lor individuale prin distanţa de migrare şi a unor reacţii de vizualizare. De altfel, electroforeza a mai fost aplicată de noi la separarea stricninei de unii dintre derivaţii de fenotiazină (2).

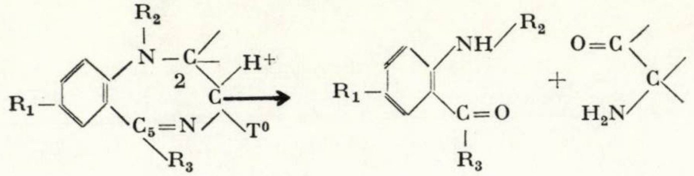
PARTEA EXPERIMENTALĂ

Separarea electroforetică a tranchilizantelor a fost precedată de izolarea acestora din mediul alcalin, cu ajutorul eterului etilic, prin metoda clasică. Reziduul obţinut, în urma îndepărtării solventului, este dizolvat într-o cantitate determinată de etanol şi va servi la cercetarea electroforetică.

La evaporarea solventului extractiv, trebuie să se acorde o atenţie deosebită, deoarece unele baze ale derivaţilor fenotiazinici sînt lichide uleioase (prometazina, proclorperazina).

În vederea unei măriri a randamentului extracţiei s-a recurs la hidroliza acidă pentru eliberarea lor din forma conjugată, cînd benzodiazepinele (clordiazepoxid, diazepam) suferă o ruptură între C_2 şi C_5 din ciclul heptagonal, cu formare de derivat de 5-cloro-2-aminobenzofenona şi în acest caz nu se mai pune în evidenţă compusul diazepinic, ci

numai compusul comun (derivat de benzofenonă) rezultat în urma hidrolizei.



În aceste condiții, derivații de fenotiazină nu suferă nici o modificare.

Atunci cînd intoxicația a fost provocată de doze masive de derivat de benzodiazepină există șansa de a fi izolat și decelat din urină. Cum însă acești derivați suferă o serie de fenomene metabolice, este necesar, așa cum afirmă și alți cercetători (3), să se recurgă la hidroliza acidă.

Pentru stabilirea metodologiei s-a operat cu : clorpromazină, prometazină, proclorperazină, tioproperazină, levomepromazină, clordiazepoxid și diazepam, medicamente mai des utilizate.

Aparatura folosită constă dintr-un redresor de curent continuu (400 V/20 mA) și o cuvă de electroforeză, pe al cărei suport se fixează hîrtia cromatografică Whatman nr. 2, după prealabila îmbinare cu soluția de electrolit și apoi se spotează volume cunoscute din soluțiile alcoolice (0,1%) ale medicamentelor respective.

Au fost încercați ca electroliți acidul formic 10% (pH 1,25) și soluția-tampon glicocol-HCl (pH 3,34) după Sörensen, iar timpul de funcționare a aparatului a variat între 1 oră și jumătate — 3 ore.

Revelarea spoturilor pe foregramele uscate la temperatura camerei s-a efectuat prin pulverizare cu următorii reactivi : Munier-Macheboeuf, iodoplatinat de potasiu, clorură de paladiu 0,5% (1 g clorură de paladiu, 20 ml HCl 10% și apă distilată *ad* 200 ml) și soluție 0,002 N de sulfat de ceriu. Cu ajutorul acestora s-a stabilit distanța de migrare (în mm) a substanțelor luate în studiu, în funcție de timp și natura electrolitului (tabelul I).

După cum reiese din tabel, electrolitul acid formic 10% numai după 3 ore permite o diferențiere netă între următoarele substanțe :

Tabelul I

Electrolitul utilizat	Timpul de migrare (în ore)	Distanțele de migrare (în mm)							
		Clordiazepoxid (Napoton)	Diazepam	Clorpromazina (Clordelazin)	Prometazina (Romergan)	Tioproperazina (Majeptil)	Proclorperazina (Emetiral)	Levomepromazina (Nozinan)	5-cloro-2-amino-benzofenona
Acid formic 10 % (pH 1,25)	1,5	69	68	58	67	71	79	66	—
	2	82	83	82	87	96	98	76	—
	3	105	106	104	108	129	145	95	—
Tampon glicocol HCl (p H 3,34)	1,5	61	42	57	64	31	53	53	—
	2	70	57	68	77	50	65	63	—
	3	84	76	80	90	55	74	77	—

tioproperazina, proclorperazina și levomepromazina. La 1 oră și jumătate — 2 ore, spoturile au o distanță apropiată, de multe ori confundîndu-se unul cu altul (clordiazepoxid diazepam, clorpromazina, prometazina).

În cazul soluției-tampon glicocol-HCl, indiferent de timpul afectat electroforezei, substanțele se deplasează variat (excepție proclorperazina și levomepromazina, care prezintă aproape aceeași distanță), fapt pentru care este mai indicată ca electrolit, pentru separarea și diferențierea tranchilizantelor majore și minore.

Datele de mai sus (timp, distanță, electrolit) au fost utilizate pentru construcția spectrelor electroforetice ale medicamentelor respective, ilustrate în figura 1.

Evidențierea ambelor grupe de substanțe s-a efectuat prin pulverizare cu reactivi Munier-Macheboeuf și iodoplatinat. Diferențierea derivaților de fenotiazină față de cei de benzodiazepină s-a realizat cu clorură de paladiu și sulfat de ceriu. Examinate în lumina ultravioletă (365 nm), spoturile obținute prezintă, înainte de aplicarea reactivilor de localizare. fluorescențe diferite.

Colorațiile spoturilor, limitele de sensibilitate a reactivelor și fluorescența sînt cuprinse în tabelul II.

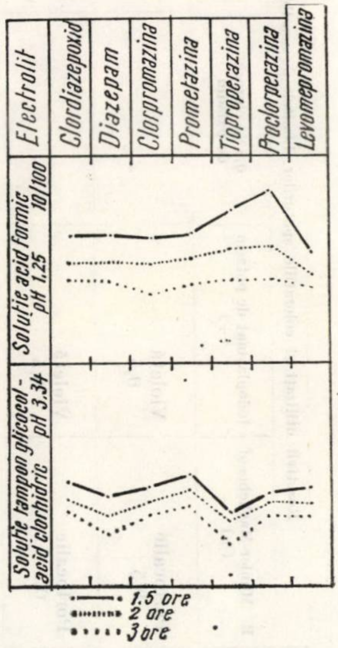


Fig. 1. — Deplasarea substanțelor în funcție de electrolit și timp 1,5...2 și ...3 ore.

În ceea ce privește 5-cloro-2-aminobenzofenona, care apare ca spot galben-citrin, cu o deplasare foarte mică de la linia de aplicare și avînd o formă alungită, nu se colorează cu nici unul dintre reactivii menționați. Punerea acesteia în evidență s-a realizat prin aplicarea reacției Bratton-Marshall, după următorul procedeu : spotul obținut este decupat și dizolvat în 1 ml HCl 4 N, după care se adaugă succesiv, cu repaus de cîte 5 minute, următorii reactivi : 0,5 ml 0,5% nitrit de sodiu, 0,5 ml 2% sulfamat de amoniu și în final 1 ml 0,1% reactiv Bratton-Marshall, cînd apare o colorație roșie violacee.

CONCLUZII

Experimentările noastre au arătat că electroforeza pe hîrtie este o metodă utilă pentru separarea tranchilizantelor majore și minore, iar soluția-tampon glicocol-acid clorhidric (pH 3,34), folosită ca electrolit, a dat cele mai bune rezultate în ceea ce privește distanța de migrare.

Medicamentele studiate pot fi puse în evidență prin pulverizarea hîrtiei cromatografice cu reactivii Munier-Macheboeuf și iodoplatinat și diferențiate prin utilizarea clorurii de paladiu și sulfatului de ceriu, cînd se obțin spoturi cu diferite colorații.

Metodologia stabilită, în condițiile noastre de lucru, poate fi aplicată cu succes la rezolvarea unor cazuri de toxicologie medico-legală.

Tabelul II

Nr. crt.	Substanța	Fluorescența spoturilor în lumina Wood (365 mm)	Reactivii utilizați și colorațiile spoturilor. Limitele de sensibilitate (mg)			
			R. Munier-Macheboeuf (+)	Iodoplatinat de potasiu (+)	0,5% clorură de paladiu	0,002N sulfat de ceriu
1	Clordiazepoxid	Brună	Portocalie 0,5	Violetă 0,5	—	—
2	Diazepam	—	Portocalie 0,5	Violetă 0,5	—	—
3	Clorpromazina	Albastră	Portocalie 0,5	Violetă 0,5	Roșu-cărămiziu 0,5	Roz 0,5
4	Prometazina	Galbenă-brună	Portocalie 1,5	Violetă 1,5	Brun-deschis 1,5	Roz 1,5
5	Tioproperazina (++)	Verzuie	Portocalie —	Violetă —	— —	— —
6	Proclorperazina	—	Portocalie 1	Violet-închis 1	Violetă 1	Violetă 1
7	Levomepromazina	—	Portocalie 1	Violet-închis 1	Violetă 1	Violetă 1
8	5-cloro-2-amino-benzofenona	Galbenă-citrin	—	—	—	—

(*) Prepararea reactivilor (vezi Farmacia, 1971, XIX, 4, 207–12).
(**) Nu s-a stabilit sensibilitatea.

BIBLIOGRAFIE

1. POPA I., STAN T., ARMĂŞESCU L., ŞTEFĂNESCU EUFEMIA — *Farmacia (Buc.)*, 1972, *XX*, 9, 517—522.

2. BORS GH. POPA I., VOICU ANGELA — *Farmacia (Buc.)*, 1967, *XV*, 9, 521—523.

3. KAMM G., BAIER R. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1969, 19, 213—215.

Indicele de clasificare : 615.789—07

RÉSUMÉ

Angela Voicou, I. Popa — LA SÉPARATION ÉLECTROPHORÊTIQUE DE QUELQUES TRANQUILLISANTS MAJEURS ET MINEURS

On a appliqué l'électrophorèse sur papier à la séparation de quelques tranquillisants phénothiaziniques et benzodiazépiniques, obtenant de bons résultats avec l'électrolyte glycocole-acide clorhydrique (pH = 3,34). La localisation des spots pour les deux groupes a été réalisée avec les réactifs de Dragendorff modifiés et iodoplatinate de potassium, et la différenciation avec chlorure de palladium et sulfate de cerium.

ZUSAMMENFASSUNG

Angela Voicu, I. Popa — DIE TRENNUNG VON STÄRKEREN UND SCHWÄCHEREN BERUHIGUNGSMITTEL DURCH ELEKTROPHORESE

Bei der Trennung einiger phenothiazin- und benzoediazepamhaltigen Beruhigungsmittel wurde die Papierelektrophorese angewendet und günstige Resultate mit dem Elektrolyt Glykokoll-Salzsäure (pH 3,34) erzielt. Die Lokalisierung der Spots wurde für beide Gruppen mit den modifizierten Dragendorff Reagenzien und Kalium-Jod-platinat erzielt, die Differenzierung mit Palladiumchlorat und Ceriumsulfat.

SUMMARY

Angela Voicu, I. Popa — ELECTROPHORETIC SEPARATION OF SOME MAJOR AND MINOR TRANQUILLIZERS

Paper electrophoresis was applied for the separation of some phenothiazine and of benzo-diezepin tranquillizers. Good results were obtained with glycocol-hydrochloric acid electrolite (pH = 3,34). Location of spots for both groups of substanceswas achieved with the modified Dragendorff reagent and with potassium iodoplatinate and their differentiation with palladium chloride and cerium sulphate.

РЕЗЮМЕ

Анджела Войку, И. Попа — ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ГЛАВНЫХ И ВТОРОСТЕПЕННЫХ ТРАНКИЛИЗИРУЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Авторы применили электрофорез на бумаге для отделения некоторых фенотиазиновых и бензодиазепиновых транкилизантов, получив хорошие результаты при применении электролиза: гликоколсоляная кислота (pH=3,34). Локализация пятен для обеих групп была получена при помощи видоизмененного реактива Драгендорфа и иодоплатината калия, а отделение при помощи хлористого паладия и сернокислого церия.

RECENZIE

CHEMISTRY OF ADAMANTANES (CHIMIA ADAMANTANILOR)

R. C. Bingham, P. v. R. Schleyer

Ed. Springer Berlin — Heidelberg — New York, 1971

În colecţia „TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY", numărul 18 este consacrat chimiei adamantanilor.

Lucrarea prezintă descoperirile recente din chimia adamantanului şi a hidrocarburilor policiclice înrudite.

După o introducere care se referă la clasa respectivă de compuşi, capitolul II se ocupă cu prepararea lor prin transpoziţia hidrocarburilor policiclice ; se menţionează transpoziţiile catalizate de acizi Lewis, precum şi cele care au loc în mediu puternic acid. Capitolul III cuprinde sinteza şi chimia hidrocarburilor policiclice înrudite cu adamantanul : protoadamantani, triciclo-decani, homoadamantani, noradamantani, bisnoradamantani, dehidroadamantani şi etanoadamantani.

Capitolul IV este rezervat proprietăţilor fizice ale acestor compuşi : termodinamică, spectre RMN, spectre de masă şi aplicaţii pentru chimia fizică organică. Capitolul V este consacrat proprietăţilor chimice şi se descriu reacţii ionice, cu radicali liberi şi reacţii speciale.

În capitolul VI sînt redate consideraţii de ordin farmacologic şi biochimic asupra derivaţilor adamantanici, care au o acţiune antivirală. Sînt semnalaţi compuşii care acţionează împotriva diferiţilor viruşi ce provoacă gripa şi se sugerează un mod de acţiune : substanţele nu inactivează virusul ci ele previn pătrunderea virusului în celula gazdă ; se presupune că anumite legături selective leagă sau inhibă o enzimă esenţială pentru penetrarea în celulă. Eficacitatea farmacologică a derivaţilor de adamantan poate fi atribuită caracterului lipofil asociat cu greutatea moleculară mare, precum şi cu o interacţiune donor-receptor foarte precisă şi specifică între adamantan şi proteinele receptoare ; un alt factor, care contribuie la eficacitatea farmacologică a derivaţilor de adamantan ar fi rezistenţa mare a adamantanului la degradarea metabolică datorită faptului că adamantanul nu este un substrat natural şi căile obişnuite de degradare sînt blocate, iar conformaţia spaţială prezintă un mare grad de împiedicare sterică.

În capitolul VII, Addendum, sînt incluse noile date din literatură asupra subiectului, care au fost cercetate spre sfîrşitul redactării acestei monografii.

Lucrarea se încheie cu un rezumat (capitolul IX) şi cu bibliografia cercetată (capitolul X) care cuprinde 209 referinţe bibliografice.

V. Stănescu

Contribuții la studiul interacțiunii între substanțe medicamentoase și adjuvanți folosiți în tehnica farmaceutică. Nota a III-a. Interacțiunea sulfatului de atropină cu laurilsulfatul de sodiu

I. Schwartz, S. Leucuța

Facultatea de farmacie, Cluj

REZUMAT *S-a studiat interacțiunea sulfatului de atropină cu laurilsulfatul de sodiu, în soluțiile apoase. S-a constatat că interacțiunea nu este de natură adsorbtivă, ci se datorește formării unor complecși, în raporturi molare de 1 : 2 și 2 : 1 (sulfat de atropină : laurilsulfat de sodiu).*

Sulfat de atropină *Spectrofotometrie*
Laurilsulfat de sodiu *Absorbție*

În continuarea studiului privind interacțiunea unor substanțe medicamentoase cu agenți tensioactivi ionici (5), în prezenta lucrare abordăm efectul laurilsulfatului de sodiu asupra sulfatului de atropină, în soluții apoase. În literatură se menționează presupunerea formării de complecși in soluțiile sulfatului de atropină cu laurilsulfat de sodiu, pe baza unor studii de solubilitate a alcaloidului bază (3).

METODA DE LUCRU

Determinările spectrofotometrice în U.V. s-au efectuat cu ajutorul unui spectrofotometru VSU-2P Zeiss-Jena, între 200 și mμ.

Pentru urmărirea absorbției sulfatului de atropină în prezența laurilsulfatului de sodiu, s-au folosit amestecuri cu concentrații constante de laurilsulfat de sodiu și variabile de sulfat de atropină. Acest lucru s-a realizat prin adăugarea de cantități crescînde de sulfat de atropină la volume egale de soluție de laurilsulfat de sodiu. În momentul citirii extincțiilor, concentrațiile sulfatului de atropină erau între 100 și 2 500 γ/ml, iar ale laurilsulfatului de sodiu de 2 500 γ/ml.

S-a urmărit variația extincțiilor unor serii echimoleculare de sulfat de atropină și laurilsulfat de sodiu, în soluții apoase, după metoda Jobb (1), la concentrațiile moleculare de $5{,}90.10^{-6}$; $1{,}03.10^{-5}$; $4{,}41.10^{-5}$; $5{,}90.10^{-5}$.

Determinările de tensiune superficială s-au efectuat prin metoda stalagmometrică, la 20° ± 0,5.

REZULTATE

Spectrele în ultraviolete ale soluțiilor apoase de sulfat de atropină singur și asociat cu laurilsulfat de sodiu sînt redate în figura 1.

Se observă că pozițiile benzilor de absorbție a sulfatului de atropină nu se modifică în prezența agentului tensioactiv, dar are loc o intensificare a absorbției.

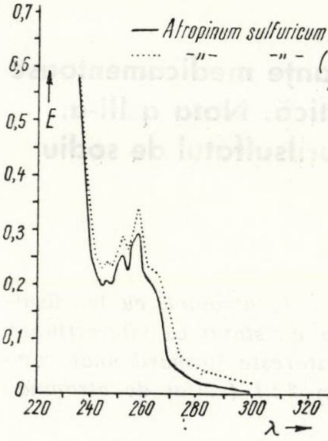


Fig. 1. — Spectrele în ultraviolete ale soluțiilor apoase de sulfat de atropină, cu și fără laurilsulfat de sodiu.

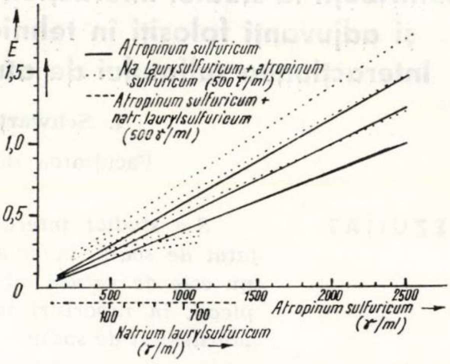


Fig. 2. — Modificările de extincție a soluțiilor apoase de sulfat de atropină cu laurilsulfat de sodiu în funcție de variația concentrației componenților.

Pentru a vedea în ce mod raportul concentrațiilor componenților influențează absorbția, s-a urmărit extincția amestecului de sulfat de atropină cu laurilsulfat de sodiu în soluție apoasă, la cele trei maxime ale sulfatului de atropină, menținînd constantă concentrația laurilsulfatului de sodiu și modificînd-o pe a sulfatului de atropină. Rezultatele sînt redate în figura 2.

Pentru a vedea dacă interacțiunea este sau nu de natură adsorbtivă (concentrația laurilsulfatului de sodiu fiind în momentul citirii extincției egală cu concentrația sa micelară critică 0,25 $g^0/_0$) (7), am încercat să prelucrăm modificările de extincție observate, spre a vedea dacă ele se supun unei dependențe de tip izotermă de adsorbție. Acest mod de lucru a fost abordat de noi și în studiul asocierii clorhidratului de papaverină cu polivinilpirolidona și cu Tweenul 80 (4). Notînd cu „x“ extincțiile soluțiilor de sulfat de atropină cu laurilsulfat de sodiu, în care concentrația laurilsulfatului de sodiu era constantă, iar cea a sulfatului de atropină era variabilă, și cu „y“ extincțiile soluțiilor de sulfat de atropină fără agentul tensioactiv, dar de aceleași concentrații ca și în cazul amestecului cu acesta, diferența $x—y$ am extrapolat-o din curba-etalon a sulfatului de atropină, exprimînd-o în γ/ml. Am reprezentat grafic $\frac{x-y}{m}$ în funcție de „c“, unde „m“ = cantitatea de laurilsulfat de sodiu (menținută constantă), iar „c“ = concentrațiile sulfatului de atropină, obținînd dreapta din figura 3.

Presupunînd formarea unor complecși în soluțiile apoase ale sulfatului de atropină cu laurilsulfatul de sodiu, s-au studiat extincțiile

unor serii echimoleculare ale acestor componenţi, în soluţii apoase, la patru concentraţii molare diferite, la 258 mμ (maxima celei mai pronunţate benzi de absorbţie din spectrul sulfatului de atropină). Rezultatele sînt date în figura 4.

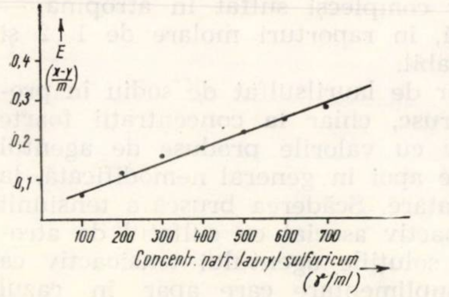


Fig. 3. — Diferenţele de extincţie a soluţiilor de sulfat de atropină, cu şi fără laurilsulfat de sodiu, în funcţie de concentraţia alcaloidului în amestec.

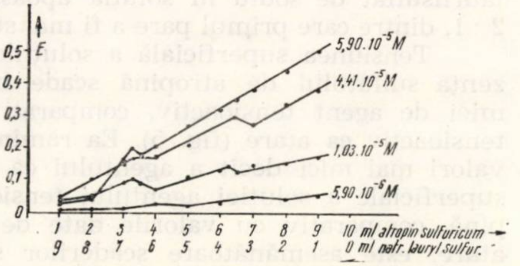


Fig. 4. — Absorbţia unor soluţii echimoleculare de sulfat de atropină şi laurilsulfat de sodiu, la 258 mμ.

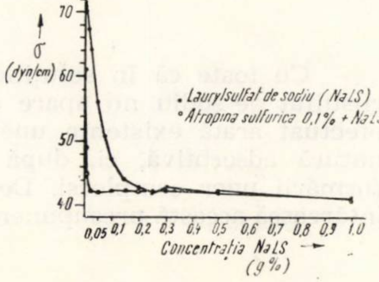


Fig. 5. — Modificările de tensiune superficială a soluţiilor apoase de laurilsulfat de sodiu în prezenţa sulfatului de atropină.

Efectuînd un studiu asupra modificărilor tensiunii superficiale a soluţiilor apoase de laurilsulfat de sodiu de diferite concentraţii, ca atare sau în asociere cu o cantitate constantă de sulfat de atropină, s-au obţinut rezultatele înscrise în figura 5.

DISCUŢII

Prezenţa laurilsulfatului de atropină în soluţiile apoase de sulfat de atropină determină o intensificare a absorbţiei, fără a produce o modificare a poziţiei benzilor de absorbţie a sulfatului de atropină (fig. 1). Soluţiile laurilsulfatului de sodiu singur nu absorb în domeniul 220—380 mμ.

Variaţia liniară a diferenţelor dintre extincţiile soluţiilor de sulfat de atropină, cu şi fără laurilsulfat de sodiu, extrapolate din curba-etalon a alcaloidului şi exprimate în γ, în funcţie de concentraţia sa în amestec, arată că interacţiunea, deşi evidentă, nu este de natură adsorbtivă (fig. 3).

Din figura 4 se observă apariţia unor inflexiuni în curbele de absorbţie a seriilor echimoleculare. Astfel, la concentraţiile foarte mici

($5,90.10^{-6}M$), inflexiunile nu sînt interpretabile. La concentraţiile $1,03.10^{-5}M$ şi $4,4.10^{-5}M$ se observă însă două maxime, la raporturile molare 1 : 2 şi 2 : 1 (sulfat de atropină : laurilsulfat de sodiu). La concentraţia molară de $5,9.10^{-5}$ se observă numai o maximă, la raportul molar de 1 : 2 (sulfat de atropină : laurilsulfat de sodiu). Apariţia acestor maxime ar indica existenţa unor complecşi sulfat în atropină — laurilsulfat de sodiu în soluţia apoasă, în raporturi molare de 1 : 2 şi 2 : 1, dintre care primul pare a fi mai stabil.

Tensiunea superficială a soluţiilor de laurilsulfat de sodiu în prezenţa sulfatului de atropină scade brusc, chiar la concentraţii foarte mici de agent tensioactiv, comparativ cu valorile produse de agentul tensioactiv ca atare (fig. 5). Ea rămîne apoi în general nemodificată, la valori mai mici decît a agentului ca atare. Scăderea bruscă a tensiunii superficiale a soluţiei agentului tensioactiv asociat cu sulfatul de atropină, comparativ cu valorile date de soluţiile agentului tensioactiv ca atare, este asemănătoare scăderilor suplimentare care apar în cazul solubilizărilor micelare (2, 6). În cazurile subliniate mai sus, acest fenomen apare la concentraţii mai mici decît concentraţia micelară critică a laurilsulfatului de sodiu fapt pentru care el se poate explica doar prin intervenţia moleculelor agentului tensioactiv în formarea unui complex, în care asocierea moleculelor sale cu ale substanţei medicamentoase, duce la apariţia unor particule tensioactive noi.

CONCLUZII

Cu toate că în soluţiile apoase ale sulfatului de atropină cu laurilsulfat de sodiu nu apare o incompatibilitate vizibilă, studiul spectral efectuat arată existenţa unei interacţiuni. Acest fenomen nu este de natură adsorbtivă, ci, după cum reiese din curbele Jobb, s-ar datori formării unor complecşi. Determinările de tensiune superficială vin să întărească această presupunere.

BIBLIOGRAFIE

1. JOBB P. — *Ann. Chim.*, 1928, *10*, 113.
2. KEDVESSY G., REGDON E.K. — *Pharmazie*, 1963, 18, 131.
3. KLUCZYKOWSKA B.D., KROWCZYNSKI L. — *Diss. Pharm. Pharmacol.*, 1963, *20*, 221, 1968, *20*, 229.
4. LEUCUŢA S., SCHWARTZ I. — *Ann. Pharm. Fr.*, 1970, *28*, 283.
5. LEUCUŢA S., SCHWARTZ I. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, 1.
6. LEUCUŢA S. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, *18*, 8, 475.
7. ULLMAN E., THOMA K., ROMBACH R. — *Pharmazie*, 1967, *22*, 700.

Indicele de clasificare : 615. 784. 2—012.3

RÉSUMÉ

I. Schwartz S. Leucuţa — CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE DE L'INTERACTION ENTRE SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES ET ADJUVANTS UTILISÉS DANS LA TECHNIQUE PHARMACEUTIQUE. NOTE III. INTERACTION ENTRE SULFATE D'ATROPINE ET LAURILSULFATE DE SODIUM

On a étudie l'interaction entre sulfate d'atropine et laurilsulfate de sodium, en solutions aqueuses. On a constaté que l'interaction n'est point de nature adsorbtive, mais qu'elle est due à la formation de complexes, en rapports molaires de 1 : 2 et 2 : 1 (sulfate d'atropine : laurilsulfate de sodium).

[library stamp]

SOMMAIRE

Page

Le professeur dr. Al. Ionescu-Matiu a atteint l'âge de 90 ans . . . 321

Hommage au pharmacien chimiste general en reserve dr. Alexandru Ionesco-Matiu professeur émerite, à l'occasion de son 90 anniversaire 322

Revue générale

Fl. Mitrache — *Aspects physico-chimiques et considérations d'ordre toxicologique concernant l'élément vanadium* 325

Travaux originaux, recherches expérimentales

C. Baloesco — *La spectrophotométrie en infra-rouge appliquée à la détermination quantitative des sulfamides. Note II. Le dosage des sulfadimidine, sulfathiasol et sulfamétoxasol* 331

I. Grecou, P. Marcou — *Anions complexes dans l'analyse et le contrôle des médicaments. Applications au dosage du diazepam* 339

L. Enesco, I. Nica — *La variation de la toxicité d'une substance à action hypotensive* 347

I. Ciulei, Aurica Chihaia, N. Bețiu — *L'étude chimique des graines de Prunus armeniaca var. communis* 353

V. Arieșan, Zenaida Cojocaru, Doina Ghiran, Elena Chindriș, Minodora Juga, |Fl. Gagiu|, C. Nistor, Al. Cacoveanu — *Recherches sur quelques antitrichomonasiques de synthèse. Amides N-substituées de l'acide p-nitro-benzoïque* 357

L. Avram, Victoria Ursu-Kenyeres, I. Ursu-Kenyeres — *Dérivés 2-stiryl-4(3H)-quinazoloniques. Note I. La condensation de l'acide 2-méthyle-4(3H)-quinazolone-3-il-acétique avec la benzaldéhyde* 365

Angela Voicou, I. Popa — *La séparation électrophorétique de quelques tranquillisants majeurs et mineurs* 373

I. Schwartz, S. Leucuța — *Contributions à l'étude de l'interaction entre substances médicamenteuses et adjuvants utilisés dans la technique pharmaceutique. Note III. Interaction entre sulfate d'atropine et laurilsulfate de sodium* 379

Analyses

Compte-rendus

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Professor Dr. Al Ionescu-*Matiu hat sein 90. Lebensjahr erreicht* . . . 321

Ehrenbezeugung dem Chemiker und Pharmazeut General a. D. Dr. Alexandru Ionescu-Matiu, verdienter Universitätsprofessor anlässlich seines 90 Geburtstags 322

Allgemeinreferate

Fl. Mitrache — *Physikalisch-chemische Aspekte und toxikologische Betrachtungen über das Element Vanadium* 325

Originalarbeiten, experimentelle Untersuchungen

C. Baloescu — *Die Spektrofotometrie im Infraroten, angewendet bei der quantitativen Bestimmung der Sulfonamide. Bericht II. Die Dosierung von Sulfadimidin, Sulfathiazol und Sulfametoxazol* 331

I. Grecu, P. Marcu — *Komplexe Anionen bei der Analyse und Kontrolle der Medikamente, die Anwendung bei der Dosierung des Diazepams* 339

L. Enescu, I. Nica — *Die verschiedene Toxizität einiger Substanzen mit hypotensiver Wirkung* 347

I. Ciulei, Aurica Chihaia, N. Bețiu — *Chemische Untersuchung der Samen von Prunus armeniaca. var. communis* 353

V. Arieșan, Zenaida Cojocaru, Doina Ghiran, Elena Chindriș, Minodora Juga, Fl. Gagiu, C. Nistor, Al. Cacoveanu — *Untersuchungen über einige synthetische antitrichomonas Mittel durch N. substituierte Amide der P-Nitrobenzosäure* 357

L. Avram, Victoria Ursu-Kenyeres, I. Ursu-Kenyeres — *2-Stiril-4 (3H) Chinazolonicderivate. Bericht I. Die Kondensierung von Acidum 2 Methyl-4-(3H) Chinazolon-3-il-acetic mit Benzaldehyd* 365

Angela Voicu, I. Popa — *Die Trennung von stärkeren und schwächeren Beruhigungsmittel durch Elektrophorese* 373

I. Schwartz, S. Lencuța — *Beiträge zum Studium der Wechselwirkung zwischen medikamentösen Substanzen und Hilfsmitteln die in der pharmazeutischen Technik verwendet werden. Bericht III. Die Wechselwirkung zwischen Atropinsulfat und Natriumlawrilsulfat* 379

Rezensionen

Referate

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Профессору д-ру фармацевтических наук А. Ионеску — Матиу исполнилось 90 лет 321

Празднование 90 лет со дня рождения генерала хим. -фармацевтич. службы, заслуж. универс. профессора А. Ионеску-Матиу. 322

Общие рефераты

Ф. Митраке — *Физико-химические аспекты и соображения токсилогического порядка относительно ванадия (элемента)* 325

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

К. Балоеску — *Спектрофотометрия в инфракрасном секторе и ее применение при количественном определении сульфамидов. Сообщение II. Количественное определение сульфамидина, сульфатиазола и сульфаметаксазола* 331

И. Греку, П. Марку — *Комплексные анионы при анализе и контроле лекарственных препаратов. Их применение при количественном определении диазепама* 339

Л. Енеску, И. Ника — *Вариации токсичности препарата обладающего гипотензивным действием* 347

И. Чулай, Аурика Чихая, Н. Баси — *Химическое исследование семян Prunus armeniaca var. communis* 353

В. Ариешан, Зенаида Кожокару, Дойна Гиран, Елена Киндриш, Минодора Юга, |Ф. Гаджиу|, П. Нистор, А. Каковяну — *Исследование некоторых синтетических антитрихомонадных препаратов. N-замещенные амиды п-нитро-бензойной кислоты* 357

Л. Аврам, Виктория Урсу-Кониерес, И. Урсу-Кониерес — 2-стирил-4 (3 *H*) *хинозолоновые производные. Сообщение I. Конденсация 2-метил-4-*(3 *H*) *хиноголон-3-ил-уксусной кислоты с бензальгезидом* 365

Анджела Войку, И. Попа — *Электрофоретическое отделение некоторых главных и второстепенных транкилизирующих препаратов* 373

И. Шварц, С. Ланкуца — *К вопросу взаимодействия между лекарственными и между вспомогательными веществами, применяемыми в аптечной практике. Сообщение III. Взаимодействие сернокислого атрофина и лаурилсульфата натрия* 379

Рецензии

Рефераты

1973 OKT 27

FARMACIA Nr. 6/1973

SUMAR

Pag.

Profesorul dr. Al. Ionescu-Matiu a împlinit 90 de ani 321

Omagiu farmacistului-chimist general de rezervă dr. Alexandru Ionescu-Matiu Profesor Universitar Emerit, cu ocazia împlinirii vîrstei de 90 de ani 322

Referate generale

Farm. Fl. Mitrache — *Aspecte fizicochimice şi consideraţii de ordin toxicologic privind elementul vanadiu* 325

Lucrări originale, cercetări experimentale

C. Baloescu — *Spectrofotometria în infraroşu aplicată la determinarea cantitativă a sulfamidelor. Nota a II-a. Dozarea sulfadimidinei, sulfatiazolului şi sulfametoxazolului* 331

I. Grecu, P. Marcu — *Anioni complecşi în analiza şi controlul medicamentelor. Aplicaţii la dozarea diazepamului* 339

Prof. L. Enescu, dr. I. Nica — *Variaţia toxicităţii unei substanţe cu acţiune hipotensivă* 347

I. Ciulei, Aurica Chihaia, N. Beţiu — *Studiul chimic al seminţelor de Prunus armeniaca var. communis* 335

V. Arieşan, Zenaida Cojocaru, Doina Ghiran, Elena Chindriş, Minodora Juga, Fl. Gagiu, C. Nistor, Al. Cacoveanu — *Cercetări asupra unor antitricomonazice de sinteză (Amide N-substituite ale acidului p-nitrobenzoic)* 357

L. Avram, Victoria Ursu-Kenyeres, I. Ursu-Kenyeres — *Derivaţi 2-stiril-4(3 H)-chinazolonici. Nota I. Condensarea acidului 2-metil-4(3 H)-chinazolon-3-il-acetic cu benzaldehida* 365

Angela Voicu, I. Popa — *Separarea electroforetică a unor tranchilizante majore şi minore.* 373

I. Schwartz, S. Leucuţa — *Contribuţii la studiul interacţiunii între substanţe medicamentoase şi adjuvanţi folosiţi în tehnica farmaceutică. Nota a III-a. Interacţiunea sulfatului de atropină cu laurilsulfatul de sodiu* . . 379

Recenzie

Referate

„Taxele poştale plătite în numerar pentru anul 1973, conform aprobării D.P.D.F., Nr. 137/7225/1972"

I.P.I. — c. 2986

41.500

Lei 6

E 2159

R

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

REFERÁLVA

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil:	prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct:	prof. E. CIONGA
Secretari de redacție:	conf. ȘT. TĂMAȘDAN
	farm. VASILICA-TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEȘAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, prof. D. CONSTANTINESCU, prof. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FĂRȘIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. M. LUPAȘ, farm. AL. MATEI (Pitești), prof. GH. NICULESCU, conf. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ȘTEFĂNESCU, conf. N. ȚUCHEL

7

IULIE 1973

SOMMAIRE

Page

Revue générale

P. Ionesco-Stoian — *Réactions diverses des médicaments et la pharmacovigilance* 385

Travaux originaux, recherches expérimentales

Lucia Grecou, Viorica Coucou — *Contributions à l'étude de l'hydrolyse des saponines provenant du Primula sp.* 393

D. Costache — *L'analyse de la vitamine B_{12} par la méthode cynétique* . . 399

Constanța Rizesco, Vera Andronesco, Alla Leahu, Al. Chiriță — *Contributions à l'amélioration des rendements d'extraction de la scopolamine à partir du Datura innoxia Mill* 403

Florentina Suteu, H. Rothbächer — *L'étude spectroscopique (I.R. et R.M.N.) des carvéoles isomères provenant de l'huile de cumin (carum carvi) roumaine* 409

A. Radu, M. Tămaș, Elena Băncilă — *Recherches sur l'huile volatile provenant de l'Artemisia abrotanum L. Identification de l'eucalyptol* 417

Viorica Aruștei, Elena Persecă, S. Pop — *Recherches concernant la détermination de l'azote total, de la protéine brute et des acides aminés provenant de l'algue Scenedesmus acutus (Meyen) Chod* . . 425

Paraschiva Bârză — *Contributions à l'étude analytique de la rifampicine. Note V. Une nouvelle méthode spectrophotométrique pour la détermination de la rifampicine* 435

De l'activité de l'Union des Sociétés de Sciences Médicales

Comptes-rendus

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Allgemeinreferate

P. Ionescu-Stoian — *Entgegengesetzte Reaktionen der Medikamente und die Wachsamkeit in der Apotheke* 385

Originalarbeiten, experimentelle Forschungen

Lucia Grecu, Viorica Cucu — *Beiträge zur Untersuchung der Hydrolyse der Saponine aus Primula sp.* 393

D. Costache — *Die Analyse des Vitamins B_{12} durch eine kinetische Methode* . 399

Constanța Rizescu, Vera Andronescu, Alla Leahu, Al. Chiriță — *Beiträge zu verbesserten Extraktionsergebnissen des Skopolamins aus Datura innoxia Mill* 403

Florentina Șuteu, H. Rothbächer — *Spektroskopische Untersuchung (I.R. und R.M.N.) der isomeren Karveole aus dem einheimischen Kümmelöl (Carum carvi)* 409

A. Radu, M. Tămaș, Elena Băncilă — *Forschungen über das verflüchtigende Ol aus Artemisia abrotanum L. Die Identifizierung des Eukalyptols* 417

Viorica Aruștei, Elena Persecă, S. Pop — *Forschungen hinsichtlich der Bestimmung des gesamten Stickstoffes, des Rohproteins und der Aminosäuren aus der Alge Scenedesmus acutus (Meyen) Chod* . . 425

Paraschiva Bârza — *Beiträge zur analytischen Untersuchung des Rifampizins. V. Mitteilung. Eine neue spektrophotometrische Methode zur Bestimmung des Rifampizins* 435

Aus der Tätigkeit des Verbandes der Gesellschaften für Medizinische Wissenschaften

Referate

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Pogresului nr. 8. — Telefon 13.89.73

VOLUMUL XXI Numărul 7 IULIE 1973

REFERATE GENERALE

Reacții adverse ale medicamentelor și farmacovigilența

Prof. dr. P. Ionescu Stoian

Descoperirea continuă de noi medicamente, uneori foarte active și cu numeroase contraindicații, conduce deseori la reacții adverse care n-au fost semnalate în perioada experimentală și care apar tardiv, după aplicarea largă a acestora. De altfel, prospectele inițiale ale medicamentelor atrag atenția corpului medical și farmaceutic asupra unor reacții adverse, dar, pe măsura trecerii anilor, prospectul se îmbogățește și inserează, alături de indicațiile și contraindicațiile preparatului, precauțiile de luat în timpul tratamentului, ca și reacțiile noi, pe care le pot provoca și mijloacele de combatere ca rezultat al experienței corpului medical, pe baza folosirii largi a produsului. Astăzi, prospectele constituie o adevărată documentație pentru medici și farmaciști, devenind, în același timp, un act juridic pentru bolnavi, dar și pentru medici.

Ce trebuie înțeles prin reacții adverse și Farmacovigilență ?

Prin medicamente, noi urmărim să modificăm sau să explorăm sistemele fiziologice sau stările patologice în folosul bolnavului care le utilizează.

Reacțiile neobișnuite care apar la bolnavi, printr-o acțiune neașteptată sau lipsa de activitate la dozele terapeutice, dintr-un medicament, se numesc reacții adverse.

Reacțiile adverse de medicamente constituie o problemă importantă de sănătate și preocupă lumea medicală și farmaceutică din toate

țările. În timp ce descoperirea de noi medicamente are un cadru organizatoric și științific și a adus progrese continui, detectarea și cunoașterea reacțiilor adverse la bolnavi se găsește într-o fază organizatorică incipientă și constituie un punct slab al terapeuticii moderne.

În țările în care există mai multă preocupare pentru cunoașterea medicamentului, s-au creat diferite sisteme de Farmacovigilență pentru reacții adverse.

Prin Farmacovigilență se înțelege orice sistem care are ca scop supravegherea medicamentului și deducția sistematică a legăturilor de cauzalitate dintre medicamente și reacțiile adverse. Dacă supravegherea medicamentelor se face organizat, în spitalele dintr-un centru, în care se detectează toate reacțiile adverse, se vorbește despre farmacovigilență intensivă, numită uneori și farmacovigilență comprehensivă. Dacă sistemul se bazează pe raportarea individuală a reacțiilor adverse observate în cabinete medicale, spitale mici, dispensare, se numește farmacovigilență spontană.

Amploarea și frecvența reacțiilor adverse au determinat Organizația Mondială a Sănătății să-și includă în programul de preocupări această problemă, în care scop a constituit o *Comisie internațională pentru farmacovigilență*, care are rolul de a sprijini toate țările membre în organizarea și adoptarea unor sisteme de depistare a reacțiilor adverse și de a încuraja dezvoltarea acestor sisteme, pe plan național.

Sistemele, oficializate în unele țări, se bazează pe raportarea spontană a reacțiilor adverse de către corpul medical sau pe organizarea unor centre de referință, care colectează și validizează datele, apoi le prezintă *Centrului național pentru farmacovigilență*. Desigur că spitalele, cu posibilitățile lor, pot avea un rol de seamă în acțiunea de farmacovigilență. Medicii din spitale trebuie să accepte sarcina de a raporta reacțiile adverse la medicamente, iar farmaciștii din spitale să participe în echipele de validare a reacțiilor adverse, pe care să le transmită apoi Centrului național pentru farmacovigilență.

În țara noastră, clinicile universitare trebuie să fie unitățile cele mai active, iar centrele universitare ca centre de referință, să desfășoare o farmacovigilență intensivă, iar pe de altă parte, să promoveze și să răspundă de organizarea și dezvoltarea sistemelor informaționale din spitalele de pe un anumit teritoriu.

În a 18-a Adunare a Organizației Mondiale a Sănătății, statele membre au fost invitate „să înființeze, cît mai curînd posibil, sisteme de farmacovigilență pentru fenomenele adverse ale medicamentelor, cu scopul de a lua parte la un sistem internațional, sub egida Organizației Mondiale a Sănătății".

Urmînd această recomandare, Ministerul Sănătății organizează un sistem de farmacovigilență, bazat, în principal, pe spitale.

Desigur că atît sistemele de raportare spontană, cît și sistemele bazate pe centre spitalicești, pot da rezultate satisfăcătoare, dacă este bine concretizat rolul Centrului național de Farmacovigilență și al centrelor de referință.

La noi în țară, Ministerul Sănătății a instituit o *Comisie de Farmacovigilență,* alcătuită dintr-un colectiv de specialiști. Această comisie are, în primul rînd, rolul să organizeze supravegherea medicamentelor pe teritoriul țării și să amelioreze organizarea farmacovigilenței, spre a fi identificate, cît mai rapid, reacțiile adverse importante sau severe, de asemenea, să stabilească o relație cauzală între medicament și reacția adversă. În acest scop trebuie să cerceteze și să dezvolte metodele cele mai propice pentru asigurarea unor date cît mai complete.

Comisia pentru Farmacovigilență urmează să avizeze asupra informațiilor care se difuzează corpului medical farmaceutic, primite de la Organizația Mondială a Sănătății, de la alte organisme naționale sau culese din revistele de specialitate. Buletinul de Farmacovigilență va informa corpul medical și farmaceutic asupra reacțiilor adverse semnalate în alte țări, precum și a celor depistate de corpul nostru medical, arătînd măsurile luate și făcînd totodată cunoscute recomandările primite de la Organizația Mondială a Sănătății. Comisia pentru Farmacovigilență va stabili modelul de fișe (care se difuzează în spitale) spre a fi completate de medici și în care se trec datele ce trebuie obligatoriu semnalate.

Sursele de informare asupra reacțiilor adverse la noi în țară sînt, în principal, spitalele ; nu trebuie excluse cum s-a mai spus semnalările izolate, care pot veni din partea unor medici și farmaciști, informați în discuțiile cu bolnavii.

Rezultate foarte bune se pot obține prin organizarea supravegherii unui grup de populație stabilă. Acest sistem permite stabilirea incidenței efectelor adverse ale unui medicament, precum și a apariției tardive a unor efecte cum sînt carcinogenitatea, teratogenitatea, nefropatiile.

Desigur comisia poate folosi și alte materiale, provenite de la comisiile de medicină legală, din statisticile de deces, evidența malformațiilor congenitale, care pot servi ca surse pentru studiile retrospective.

Comisia pentru Farmacovigilență va stabili natura reacțiilor adverse care vor fi raportate de medici. În principiu, se recomandă să fie semnalate toate reacțiile adverse, chiar cele aparent neînsemnate, spre a se evita situații, devenite ulterior serioase. O atenție particulară trebuie acordată medicamentelor noi, care trebuie supravegheate cu mare grijă.

Medicamentele noi puse în circulație trebuie supravegheate cu o atenție deosebită, față de cele folosite de mai mulți ani în terapeutică.

Pe măsură ce medicamentul se prescrie mai pe larg şi indicaţiile terapeutice cresc, încep să se depisteze şi reacţiile adverse. Aşa de exemplu cloramfenicolul indus în terapeutică cu peste 20 de ani în urmă, nu prezenta contraindicaţiile şi reacţiile adverse cunoscute astăzi. La introducerea sa în terapeutică s-au depistat foarte puţine efecte toxice asupra sistemului hematopoietic. Pe măsură ce s-a lărgit utilizarea sa, corpul medical a început să semnaleze discrazii sanguine datorită acestui tratament. De aceea, în unele ţări au început să apară avertismente în prospecte privind folosirea cloramfenicolului. Aceste avertismente atrăgeau atenţia că discraziile sanguine surveneau atît în tratamentele de scurtă durată, cît şi în cele de durată mai lungă şi în consecinţă recomandau întrebuinţarea cloramfenicolului în infecţiile grave, cauzate de microorganismele sensibile, efectuînd controale sanguine în cursul tratamentului.

Mai tîrziu s-a definit mai clar natura efectelor hematopoietice ale cloramfenicolului, precum şi indicaţiile medicamentului, iar prospectele s-au îmbogăţit cu contraindicaţiile, cu precauţiile şi atenţionarea corpului medical asupra modului de folosire a cloramfenicolului.

După cum s-a mai spus, pentru o organizare intensivă sau cuprinzătoare a supravegherii medicamentelor, sursa de informare principală, în ţara noastră, este spitalul. Pentru încurajarea şi coordonarea activităţii cadrelor medicale din spitale, ar trebui cointeresate centrele universitare care au devenit *Centre de referinţă*.

Un prim rol al centrelor de referinţă ar fi validarea rapoartelor primite, valorificînd reacţiile puse pe seama unui medicament, spre a obţine certitudinea că nu există o altă cauză a reacţiei respective.

În noiembrie 1970 F.D.A. din S.U.A. a emis un avertisment asupra pericolului posibil la folosirea tolbutamidei. Acest avertisment s-a bazat pe rezultatele unor cercetări pe o perioadă de 8 ani, din care rezultă că numărul bolnavilor decedaţi de boli cardiovasculare se ridică la 4,9‰ şi la grupul tratat cu placebo şi la 12,7‰ pentru grupul tratat cu tolbutamidă. După publicarea acestui document o serie de asociaţii medicale şi-au exprimat dezacordul lor socotindu-l o măsură pripită.

Alte date statistice şi analitice au demonstrat că documentul F.D.A. este şubred, că bolnavii trataţi n-au fost bine selecţionaţi şi că nu s-au utilizat metode mai complexe înainte de a se trage concluzii. În unele ţări ca şi în ţara noastră, avertismentul F.D.A. privind efectele nocive ale tolbutamidei n-a fost luat în considerare. Acest exemplu arată însemnătatea care trebuie acordată validării datelor şi erorilor care se pot comite prin semnalarea unor reacţii adverse fără să obţinem certitudinea relaţiei cauzale între medicament şi reacţiile adverse.

Centrele de referinţă urmează să-şi alcătuiască colective de specialişti, care vor avea responsabilitatea pentru strîngerea, analiza şi

transmiterea datelor la Centru. Persoanele din aceste colective trebuie bine alese, doritoare să-şi ia această răspundere, pe care să n-o subestimeze, spre a se evita unele greşeli care fac dificilă prelucrarea statistică. Raportarea datelor să fie cît mai simplă şi mai rapidă, spre a nu se încărca munca medicilor practicieni.

În acest scop în unele ţări sînt folosiţi farmaciştii, care colectează şi transmit informaţiile. De altfel, farmacistul trebuie să examineze lotul incriminat, spre a se convinge că nu este deficitar calitativ sau alterat, şi în caz de dubiu, să transmită mostre la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului şi Cercetări Farmaceutice, pentru controlul complet.

Farmaciştii, mai ales cei din farmaciile publice, pot depista pericolul obişnuinţei unor bolnavi la diferite medicamente.

Numeroase sedative sau neuroleptice sînt considerate inofensive, unele se eliberează pe baza de prescripţie, iar altele se eliberează uneori fără prescripţie. Unii bolnavi folosesc asemenea substanţe ani îndelungaţi şi ajung la doze crescute care pot uneori cauza reacţii adverse grave. Farmaciştii din farmaciile publice, datorită contactului pe care-l au cu bolnavii, se pot informa asupra abuzului cu asemenea medicamente şi-i pot îndruma pe aceştia la o clinică pentru cură de desintoxicare.

Unele persoane luptă contra insomniilor prin ingerarea de somnifere în doze din ce în ce mai crescute. Din această cauză încep să apară şi reacţiile adverse, care pot îmbrăca forme foarte severe, pînă la toxicomanii. Frecvenţele solicitări de somnifere cu sau fără prescripţie trebuie să alerteze pe farmacistul care le eliberează.

În ţara noastră şi în alte ţări s-a semnalat abuzul de tranchilizante şi anxiolitice, care au făcut obiectul a numeroase publicaţii în anii din urmă. Absorbirea de cantităţi din ce în ce mai mari de meprobamat de exemplu se datoreşte creşterii toleranţei individuale şi a necesităţii simţite de bolnavi, de a mări progresiv dozele, pentru a obţine efectul clinic urmărit. Pe măsura creşterii dozelor încep să apară tulburări subiective discrete, pînă la crize convulsive şi delir pe bază de halucinaţii.

Reacţiile adverse şi tendinţa la farmacodependenţă s-au observat şi la benzodiazepine din care se folosesc în ţara noastră destul de larg clordiazepoxid (napoton) şi diazepam.

Farmacistul trebuie să dea sfaturi bolnavilor asupra medicamentelor pe care le procură conducătorii de vehicule, fără ştirea medicului şi care sînt susceptibile să afecteze reacţiile senzoriale, mintale sau fizice, alterînd capacitatea de conducere, cum sînt : barbituricele, antihistaminice, narcotice, antidepresive, tranchilizante sau chimioterapice ca acidul nalidixic.

În toate cazurile farmacistul trebuie să satisfacă pe bolnav să ceară consultul unui medic și de dorit ar fi să-l avertizeze pe medic. Pe baza consumului de medicamente, prin evidențele de la farmacii și oficii se pot trage concluzii asupra abuzului cu unele medicamente, spre a se lua măsuri de prevenire.

În lupta acestora împotriva abuzului de medicamente, a folosirii necontrolate a unor preparate, care conduc întotdeauna la complicații care pot îmbrăca forme severe, farmacistul are rolul să colaboreze alături de medici pentru depistarea reacțiilor adverse în rîndul populației.

Uneori farmacistul este informat de o reacție medicamentoasă cu mult timp înainte ca bolnavul s-o comunice medicului. Rezerva pe care o au unii farmaciști, ca să nu intre în contradicții cu medicii, nu este justificată și ei au răspunderea să semnaleze reacțiile adverse reale sau suspecte. Și ca o sarcină permanentă farmacistul, independent de medic, are obligația să sfătuiască pe bolnav cum să-și administreze tratamentul, efectuînd de exemplu controlul tabelului sanguin la tratamentul cu cloramfenicol, controlul auzului la streptomicină, kanamicină, gentamicină, spre a se preveni reacții adverse severe.

Comisia pentru Farmacovigilență este un organ tehnic al Ministerului Sănătății. Din comisie fac parte specialiști din domeniile medicale cele mai expuse reacțiilor adverse, cum sînt : anestezia și reanimarea, alergologia, psihiatria, dermatologia, bolile infecțioase etc.

Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice asigură secretariatului comisiei, funcționalitatea acesteia, culege documentația din revistele de specialitate, o difuzează corpului medical și farmaceutic și controlează loturile de medicamente, care au produs reacții adverse.

Secretariatul Comisiei va colecta datele informaționale transmise de centrele de referință sau semnalate spontan și le va supune analizei comisiei pentru farmacovigilență. Rezultatul acestei analize va fi înaintat Ministerului Sănătății cu sugestii pentru reacțiile adverse, care urmează să fie transmise Comisiei Internaționale pentru Farmacovigilență din Organizația Mondială a Sănătății.

Pentru eficiența acestei acțiuni este deosebit de important ca între comisia centrală, centrele de referință și corpul medico-farmaceutic, antrenat în supravegherea medicamentelor, să existe în permanență un schimb de informații, care să se publice în revistele medicale sau (preferabile) în Buletinul de Farmacovigilență, care să trateze despre reacțiile adverse semnalate în presa de specialitate, cele transmise de Organizația Mondială a Sănătății sau colectate de organizațiile naționale. Această documentație are rolul să instructeze dar să și alerteze corpul medical și farmaceutic. Se pot organiza seminarii, susținute de comisia

centrală sau de centrele de referință, precum și instruirea personalului medical și farmaceutic prin cursuri postuniversitare sau prin alte forme.

Este necesară, de asemenea, o colaborare strînsă cu Comisia Medicamentului, spre a se completa prospectele, atrăgîndu-se atenția corpului medical și farmaceutic asupra reacțiilor adverse posibile, precum și în scopul prevenirii industrializării unor medicamente, care expun bolnavii la riscuri mari, fără să aducă avantaje terapeutice însemnate.

S-a spus mai înainte că prospectele care se elaborează astăzi constituie o adevărată documentație pentru medici și farmaciști și nu se alcătuiesc simplist ca în trecut. Întrucît industria noastră este pe cale să realizeze soluția THAM, aș da ca exemplu conținutul pe care-l va avea prospectul acestui produs.

Faptul că această substanță nu conține ioni de sodiu, medicii au fost entuziasmați în folosirea ei pentru combaterea acidozei metabolice sau acidozei respiratorii. În prospectul acestui preparat pe lîngă *indicațiile* sale se trec *contraindicațiile,* situînd în fruntea lor anuria și uremia, sarcina. Un alt paragraf se referă la *avertizarea* corpului medical prin care se atrage atenția că prin doze mari de soluții THAM poate fi antrenată o depresiune a centrilor respiratori, la *precauții* se arată necesitatea determinării pH-ului sanguin, a timpului de coagulare și a glicemiei. La *reacțiile adverse* se menționează o hipoglicemie tranzitorie și în fine prospectul menționează o hiperglicemie tranzitorie, *simptomele și tratamentul* supradozajului cu acest preparat.

În ședința Comisiei Internaționale pentru Farmacovigilență din cadrul Organizației Mondiale a Sănătății din septembrie 1971, s-a tras concluzia că trebuie să se înființeze sau să se dezvolte mai multe centre naționale, care trebuie să cuprindă următoarele activități principale (Raport tehnic al Organizației Mondiale a Sănătății nr. 498/1972) :

a) Colectarea datelor referitoare la reacțiile adverse la medicament din diferite surse ca :

— raportarea individuală a medicilor practicieni, farmacovigilența cuprinzătoare din spital și colecții sistematizate de reacții la medicamente pe populații definite.

Farmacovigilența sistematică a populației și alte surse de date privind reacțiile adverse la medicamente, ca de exemplu, statistici de sănătate și date despre utilizarea medicamentelor trebuie să fie dezvoltate.

b) Analiza efectivă a datelor primite. Aceasta va depinde de cantitatea și calitatea rapoartelor primite și de sistemul de înmagazinare, de legătura între date și de analiza datelor. Calitatea rapoartelor poate fi îmbunătățită prin dezvoltarea metodelor satisfăcătoare pentru validare.

Cînd numărul rapoartelor de reacție adverse este mare, metodele trebuie dezvoltate pentru a se determina care raport sau grupe de

rapoarte trebuie investigate mai profund. O atenţie deosebită trebuie acordată medicamentelor noi.

c) Sprijinirea şi promovarea centrelor de referinţă şi a sistemelor de farmacovigilenţă cuprinzătoare. Ele pot furniza date suplimentare, care pot fi deosebit de utile pentru investigarea problemelor de inocuitate a medicamentelor.

Acuitatea comisiilor de farmacovigilenţă pune probleme dificile, dar importante şi implicaţii metodologice, epidemiologice, clinice şi de laborator. Complexitatea activităţii şi răspunderea comisiilor centrelor faţă de conducerea Ministerului Sănătăţii impune o bună orientare, precum şi încadrarea lor cu un personal calificat şi cu o bază materială adecvată, astfel încît aceste comisii să poată răspunde sarcinilor multiple şi să coordoneze întreaga activitate.

Dezvoltarea spectaculoasă a medicamentelor sau „revoluţia farmaceutică" din epoca noastră, a avut consecinţe considerabile în recuperarea bolnavilor. Atît corpul sanitar cît şi bolnavii care se bucură de aceste succese, trebuie să accepte şi un oarecare risc la folosirea medicamentelor şi mai ales trebuie deprinşi să evite aceste riscuri, respectînd riguros indicaţiile din prospectul medicamentului.

Contribuții la studiul hidrolizei saponinelor din Primula sp.

Lucia Grecu, Viorica Cucu
Disciplina de farmacognozie, Facultatea de farmacie, Cluj

REZUMAT *S-a urmărit dinamic, la cald (reflux) și la temperatură joasă (30°—35°), hidroliza acidă a unei saponine izolate din Primula acaulis, cu aglicon primulagenină A, mediul de hidroliză fiind un amestec de apă și dioxan cu 3% HCl.*

S-au obținut prin hidroliză atît la cald cît și la temperatură joasă, pe lîngă primulagenină A încă cinci produși observabili prin cromatografie în strat subțire, cu eluent cloroformacetonă (5,5 : 1), Rf-urile lor fiind mai mari ca ale primulageninei.

Produșii separați prin cromatografie preparativă în strat subțire, supuși condițiilor de hidroliză, s-au transformat unul într-altul, produsul final fiind cel cu Rf-ul cel mai mare.

Saponine
Hidroliză
Cromatografie pe strat subțire

Saponinele triterpenice fiind glicozide cu moleculă relativ mare și aflîndu-se în plantă în asociații de substanțe înrudite structural, sînt foarte greu de separat și purificat. Din această cauză se cunosc relativ puține saponine triterpenice bine caracterizate (3). Se recurge de obicei la caracterizarea geninelor respective care se pot obține mai ușor în stare pură. În acest scop se procedează la hidroliza saponinelor, hidroliză care se efectuează de cele mai multe ori chiar asupra extractului inițial și este o hidroliză acidă puternică și de durată.

În cazul saponinelor din speciile de Primula s-a folosit pentru hidroliza lor, fie în extractul inițial, fie separate, H_2SO_4 în concentrație de 3—7% (1, 3, 4, 5, 7, 8) sau HCl în concentrație de 3—6% (2, 3, 6, 9), menținîndu-se la reflux timp de 3—8 ore.

În aceste condițiuni de hidroliză, din speciile *P. officinalis*, *P. elatior*, și *P. acaulis* s-a izolat primulagenina A (olean-12-en-3 β, 16 α, 28-triol) cu sapogenină principală, pe lîngă care s-au izolat și alte sapogenine, unele considerate sapogenine preexistente, altele, găsite în cantitate mică, apreciate ca fiind în parte produși de transformare a geninelor principale în timpul hidrolizei (9).

Pentru a verifica ipoteza transformării primulageninei A în timpul hidrolizei, Hensens și Lewis (2) au menținut primulagenina A, izolată

din specia australiană *Aegiceras corniculatum*, în condiţiuni de hidroliză (fierbere la reflux timp de 15 minute în soluţie metanolică de HCl 3%) şi a obţinut, pe lîngă alte componente neidentificate şi aegiceradiol (olean-12, 15-dien-3 β, 28-diol) şi aegiceradienol (28-norolean-12, 17-dien-3 β-0l), două sapogenine izolate în prealabil din aceeaşi specie de către Rao şi Bose (6). Acest rezultat a permis lui Hensens şi Lewis să presupună că aegiceradiolul şi aegiceradienolul n-ar preexista în plantă, ci s-ar fi format în timpul hidrolizei aplicate de Rao şi Bose asupra extractului iniţial.

În decursul studiului întreprins de noi asupra saponinelor din *P. acaulis* s-a observat că prin hidroliza acidă a saponinei izolate din rădăcina acestei specii şi care are ca aglicon primulagenină A, pe lîngă primulagenină A s-au obţinut alte cinci substanţe a căror spot pe cromatoplacă varia ca intensitate în funcţie de condiţiile de hidroliză şi care s-au notat convenţional cu literele B-F.

S-a considerat că n-ar fi lipsit de interes să se urmărească dinamica acestei hidrolize în funcţie de temperatură, păstrîndu-se acelaşi mediu de hidroliză (HCl 3% în amestec cu apă şi dioxan).

Într-o primă serie de experienţe s-au hidrolizat probe de cîte 5 mg saponină la temperatura de fierbere, timp de 15 minute, o oră şi patru ore. Acestor probe li s-a adăugat şi benzen pentru a scoate produşii de hidroliză din mediul acid pe măsură ce se formează (9). Prin cromatografierea pe strat subţire a acestor produşi de hidroliză s-a constatat că deja după 15 minute apar, pe lîngă spotul corespunzător primulageninei A şi notat convenţional cu litera A şi spoturile D, E şi F. Spoturile B şi C, vizibile foarte slab la lumina UV, apar numai după o oră de hidroliză. Intensitatea spoturilor a variat în raport unul cu celălalt. Spotul corespunzător primulageninei A a scăzut în intensitate pe măsură ce creştea timpul de hidroliză, în favoarea spoturilor D, E şi F. În toate cazurile, spotul cel mai intens colorat a fost spotul cu Rf-ul cel mai mare (fig. 1 a, b, c).

Într-o a doua serie de experienţe s-a urmărit hidroliza saponinei în acelaşi mediu de hidroliză dar la temperatură joasă, de 30—35°. După 24 de ore proba a prezentat pe cromatoplacă, în afară de spotul corespunzător primulageninei A, un spot puternic în apropierea frontului şi spotul E foarte pal, vizibil mai bine la lumina UV. După 48 de ore, o a doua probă a dat cromatografic spoturile A, D şi E cam de aceeaşi intensitate, spotul F ceva mai intens, iar spoturile B şi C vizibile numai la lumina UV. După 72 ore spectrul cromatografic al spoturilor din a treia probă era practic acelaşi ca şi după 48 de ore (fig. 1 d, e, f).

Se pare deci că transformarea primulageniei A în gama de produşi de degradare se produce din momentul începerii hidrolizei şi în

funcţie de condiţiile de hidroliză, unii din aceşti produşi pot să egaleze sau să depăşească cantitativ primulagenina A. Se pare, de asemenea, că produşii de transformare ai primulageninei A, în timpul hidrolizei se transformă la rîndul lor unul într-altul, produsul final fiind cel cu Rf-ul cel mai mare.

Pentru a verifica această presupunere s-au separat prin cromatografie preparativă pe strat subţire, atît primulagenina A cît şi produşii de transformare ai primulageninei din timpul hidrolizei saponinei şi s-au menţinut, separat, în condiţiuni de hidroliză la cald. Din primulagenină A s-au obţinut cromatografic, în afară de spotul corespunzător primulageninei A şi celelalte cinci spoturi, la fel cum s-a obţinut prin hidroliza saponinei, cele mai intense fiind ultimele trei (fig. 1 — g). Din substanţa corespunzătoare spotului C s-au obţinut spoturile D, E şi F, cel mai intens fiind spotul de lîngă front (fig. 1 — h). Substanţele corespunzătoare spoturilor D şi E, avînd Rf-uri apropiate, au fost separate preparativ împreună. Menţinute în condiţiuni de hidroliză au

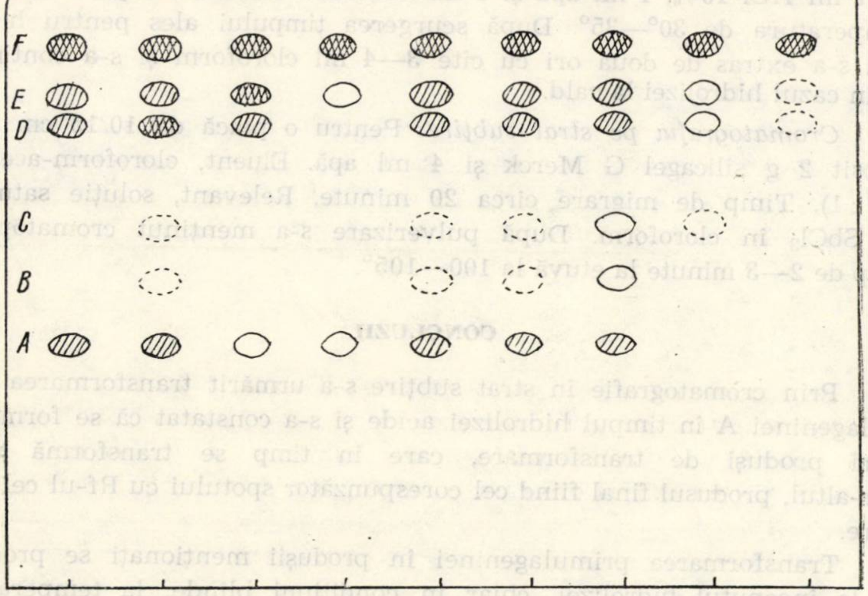


Fig. 1. — Cromatografia pe strat subţire a produşilor de hidroliză ai saponinei din rădăcina de *Primula acaulis* :

a) la reflux timp de 15 min.
b) idem una oră
c) idem patru ore
d) la 30°—35° timp de 24 de ore
e) idem 48 de ore
f) idem 96 de ore
g) primulagenina A menţinută în condiţiuni de hidroliză la reflux
h) idem substanţa corespunzătoare spotului C
i) idem substanţele corespunzătoare spoturilor D şi E.

dat cromatografic, în afară de spoturile D și E vizibile numai la lumina UV, un spot puternic în apropierea frontului (fig. 1 — i).

Prin urmare, prin hidroliza saponinei se obțin mai multe substanțe, care se transformă una într-alta și care, în funcție de timpul de hidroliză, apar în raporturi diferite una față de cealaltă. Acest lucru ne obligă la multă prudență în desemnarea sapogeninei preexistente în plantă.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Hidroliza la cald. Circa 0,005 g saponină s-a menținut la reflux pe baia de apă într-un amestec de 1 ml HCl, 1 ml apă, 1 ml dioxan și 1 ml benzen. După scurgerea timpului ales pentru hidroliză, s-a extras de două ori cîte 3—4 ml cloroform. Soluțiile cloroformice reunite, spălate de aciditate cu apă și deshidratate cu sulfat de sodiu anhidru, s-au concentrat la volum foarte mic, pentru a servi la cromatografia în strat subțire.

Hidroliza la temperatură joasă. Circa 0,005 g saponină, în amestec de 1 ml HCl 10%, 1 ml apă și 1 ml dioxan, s-a menținut pe o etuvă la temperatura de 30°—35°. După scurgerea timpului ales pentru hidroliză s-a extras de două ori cu cîte 3—4 ml cloroform și s-a continuat ca în cazul hidrolizei la cald.

Cromatografia pe strat subțire. Pentru o placă de 10/15 cm s-au folosit 2 g silicagel G Merck și 4 ml apă. Eluent, cloroform-acetonă (5,5 : 1). Timp de migrare circa 20 minute. Relevant, soluție saturată de $SbCl_3$ în cloroform. După pulverizare s-a menținut cromatoplaca timp de 2—3 minute la etuvă la 100—105°.

CONCLUZII

Prin cromatografie în strat subțire s-a urmărit transformarea primulageninei A în timpul hidrolizei acide și s-a constatat că se formează cinci produși de transformare, care în timp se transformă unul într-altul, produsul final fiind cel corespunzător spotului cu Rf-ul cel mai mare.

Transformarea primulageninei în produșii menționați se produce de la începutul hidrolizei, chiar în condițiuni blînde, la temperatură joasă de 30—35°.

BIBLIOGRAFIE

1. LINDNER J., FIGALA N., HAGER J. — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1934, *67B*, 1 641.
2. HENSENS O. D., LEWIS K. G. — Tetrahedron Letters, 1965, 4 639.
3. HILLER H., LINZER B., PFEIFER S., TÖKÉS L., MURPHY J. — *Pharmazie*, 1968, *23*, 376.
4. HOHNJEC-MIHALJINAC S., BENZINGER F. — *Sci. Pharm.*, 1962, *30*, 1.
5. MARGOT A., REICHSTEIN T. — *Pharm. Acta Helv.*, 1942, *16*, 113.

6. RAO K. V., BOSE P. K. — *J. org. chem.*, 1962, *27*, 1 470.
7. RUHKOPF H., MOHS P. — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1936, *69B*, 1 522.
8. TSCHESCHE R., ZIEGLER F. — Liebigs Ann. Chem., 1964. *674*, 185.
9. TSCHESCHE R., BOEN TJIONG TJICA, WULFF G. — *Liebigs Ann. Chem.*, 1966, *696*, 160.

Articol intrat în redacţie : 4.IV.1972.

Indicele de clasificare : 615.52 Primula : 542.938

RÉSUMÉ

Lucia Grecou, Viorica Coucou — CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE DE L'HYDROLYSE DES SAPONINES PROVENANT DU *PRIMULA SP.*

On a étudié de façon dynamique, à chaud (reflux) et à une température basse (30°—35°), l'hydrolyse acide d'une saponine isolée a partir de la plante *Primula acaulis,* avec aglycon primulagénine A, le milieu d'hydrolyse étant formé d'un mélange d'eau et de dioxane avec 3% HCl.

On a obtenu par hydrolyse, tant à chaud qu'à une température basse, à côté de la primulagénine A, encore cinq autres produits observables par chromatographie en couche mince, dont l'éluant est le chloroforme-acétone (5,5 : 1), leurs Rf étant plus grands que ceux de la primulagénine.

Les produits séparés par chromatographie préparative en couche mince, soumis aux conditions d'hydrolyse, se sont transformés l'un dans l'autre, le produit final étant celui avec le plus grand Rf.

ZUSAMMENFASSUNG

Lucia Grecu, Viorica Cucu — BEITRÄGE ZUR UNTERSUCHUNG DER HYDROLYSE DER SAPONINE AUS *PRIMULA SP.*

Man verfolgte dynamisch im Warmen (Rückfluss) sowie bei niedriger Temperatur die saure Hydrolyse eines aus *Primula acaulis* isolierten Saponins mit dem Primulagenin A Aglykon, wobei das Hydrolysemilieu ein Wasser und Dioxan-Gemisch mit 3% HCl war.

Durch die Hydrolyse sowohl im Warmen als auch bei niedriger Temperatur erhielt man ausser dem Primulagenin A weitere fünf Produkte die bei Dünnschichtchromatographie mit Chloroform-Azeton Elementen (5,5 : 1) sichtbar waren und deren Rf grösser als die des Primulagenins waren.

Die durch präparative Dünnschichtchromatographie getrennten Produkte wandelten sich bei der Hydrolyse eines ins andere um, wobei das letzte Produkt das höchste Rf hatte.

SUMMARY

Lucia Grecu, Viorica Cucu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE HYDROLYSIS OF SAPONINS FROM *PRIMULA SP.*

A dynamic study was performed, both in the reflux conditions and at low temperatures (30°—35°C), on the acid hydrolysis of saponin isolated from *Primula acaulis,* with primulagenin A as aglycon, in an environment consisting in a mixture of water and dioxane with 3% hydrochloric acid.

Five other products, besides primulagenin A were obtained, both by reflux and low temperature hydrolysis. These products were demonstrated by thin-layer chromatography employing a mixture of chloroform and acetone (5,5 : 1) as eluent fluid. Their Ef-s are higher than those of primulagenine.

The products separated by preparative chromatography in thin layers, undergoing hydrolysis, transformed into each other and the final product was that with the highest Rf.

РЕЗЮМЕ

Лучия Греку, Виорика Куку — К ВОПРОСУ ГИДРОЛИЗА САПОНИНОВ СОДЕРЖАЩИХСЯ В *PRIMULA SP.*

Авторы динамически, в условиях тепла, а также и при низкой температуре (30°—35°) исследовали кислый гидролиз сапонина выделенного из *Primula acaulis* при помощи агликона примул агенина А, при наличии среды для гидролиза, представленной смесью воды и диоксана и 3 % соляной кислоты.

Как в условиях тепла, так и при низкой температуре, при гидролизе было получено, помимо примул агенина А, еще 5 элементов выделенных при помощи метода тонкослойной хроматографии и элюэнта: хлорформ-ацетон (5,5:1) и при Rf имевшем большее значение, чем примул агенин.

Выделенные при помощи метода тонкослойной хроматографии производные, подвергнутые действию условии гидролиза, превращались один в другой, причем конечным производным оказался наибольший Rf.

Analiza Vitaminei B_{12} prin metoda cinetică

D. Costache

Catedra de chimie analitică, Facultatea de chimie, Universitatea Bucureşti

REZUMAT

Se determină cantitativ vitamina B_{12} folosind efectul catalitic al cobaltului conținut în vitamină, asupra reacției de oxidare a Orange II cu apă oxigenată în mediu alcalin. Reacția este urmărită spectrofotometric cu spectrofotometrul Pulfrich Zeiss Jena orizontal la $\lambda = 533$ nm, și pe baza graficului de etalonare construit în coordonatele : viteza de reacție (tg α) — concentrația cobaltului, se determină cantitatea de cobalt existentă în vitamina supusă dezagregării.

Mineralizarea probelor de vitamină a fost făcută prin topirea cu sulfat acid de potasiu. Rezultatele determinărilor sînt comparate cu cele obținute prin metoda recomandată actualmente de Farmacopeea Română.

Vitamina B_{12}
Cobalt
Spectrofotometrie

Vitaminele B_{12} sînt compuşi de o excepţională importanţă în terapeutică. Sursa lor principală de obţinere sînt apele de fermentaţie de la fabricarea unora dintre antibiotice ca : streptomicina, aureomicina, tetraciclina sau neomicina. În aceste materiale, vitamina B_{12}, produsă de microorganisme, apare în concentraţii de 1 : 1 000 000.

Chiar dacă ulterior, prin adăugarea unor mici cantităţi de cobalt în mediul de cultură, concentraţia vitaminei B_{12} poate fi mărită (pînă la raportul 2 : 1 000 000) datorită acestei concentraţii mici precum şi a necesităţii de a analiza cu maximă precizie produsul finit, se impune adoptarea unor metode de mare sensibilitate.

Printre acestea se află şi metoda cinetică, care foloseşte activitatea catalitică a unor compuşi în reacţii chimice, determinînd schimbarea vitezei de reacţie ; între viteza de reacţie şi concentraţia catalizatorului există o relaţie de proporţionalitate, de forma :

$$v = \chi . P . c$$

unde :

v = viteza de reacţie ;
χ = factor de proporţionalitate ;
P = o funcţie ce înseamnează acţiune totală a concentraţiilor tuturor participanţilor la reacţie ;
c = concentraţia catalizatorului.

În compoziţia vitaminei B_{12} se află un atom de cobalt la fiecare moleculă de vitamină. Pentru analizarea vitaminei B_{12} prin determinarea concentraţiei de cobalt conţinut în ea, este necesară mineralizarea probelor, adică în punerea în libertate a ionului cobalt, care este legat coordinativ în molecula de vitamină.

Ionii de cobalt prezintă acţiunea catalitică asupra reacţiei dintre unii compuşi azocoloranţi şi apă oxigenată în mediu alcalin [1-6].

Urmărind viteza acestor reacţii, se poate stabili, prin intermediul unui grafic de etalonare concentraţia cobaltului, deci implicit şi concentraţia vitaminei B_{12}.

Vitamina B_{12} se mai determină prin metode fizice, chimice, biologice şi microbiologice. Cîteva din metodele chimice sînt cuprinse în lucrările [7-13].

În lucrarea de faţă se studiază determinarea concentraţiei vitaminei B_{12} cu ajutorul reacţiei dintre Orange II şi apa oxigenată în mediul alcalin [14].

PARTE EXPERIMENTALĂ

Vitamina B_{12} obţinută la Fabrica de antibiotice Iaşi şi prelucrată apoi pentru comerţ la „Biofarm" – Bucureşti, a fost mineralizată prin topire cu de cincizeci de ori cantitatea respectivă de sulfat acid de potasiu. Se obţine o topitură clară ce se răceşte, se dizolvă în apă, se trece într-un balon cotat de 1 000 cm^3 şi se aduce la semn cu apă distilată, din care se iau 10 cm^3 soluţie, care sînt trecuţi într-un alt balon de 100 cm^3 şi din nou se aduce cu apă la semn.

Aceasta este soluţia de lucru care conţine ionii de cobalt ce vor fi dozaţi potrivit activităţii lor catalitice.

Reactivi: Soluţia de reactivi a fost preparată prin dizolvarea în apă a Orange II obţinîndu-se o concentraţie de 0,044‰.

Mediul de reacţie a fost asigurat prin folosirea unei soluţii obţinută prin dizolvarea a 5 g acid boric în 1 000 cm^3 NaOH 0,25 n.

Amestecul de reacţie a fost preparat în baloane de 25 cm^3, în ordinea următoare : soluţie de reactiv, amestecul tampon, apa oxigenată şi un centimetru cub din soluţia de cobalt obţinută prin mineralizarea vitaminei B_{12}. Se aduce la semn cu apă bidistilată.

Concentraţia substanţelor în balonul de 25 cm^3 este următoarea :

Orange II . . . . $1,76.10^{-5}$ g/cm^3.
Apă oxigenată . . . . . . $3,90.10^{-3}$ g/cm^3.

Soluţia este apoi trecută într-o cuvă a spectrofotometrului (în cealaltă cuvă se pune apă) şi se citeşte densitatea optică la fiecare două minute, folosind spectrofotometrul Pulfrich Zeiss Jena orizontal la lungimea de undă $\lambda = 533$ nm şi la temperatura de 20°C. În acest scop spectrofotometrului i s-a adaptat un dispozitiv de termostatare.

Graficul de etalonare a fost cel din fig. 1.

Pe ordonată este trecută valoarea tangentelor trigonometrice pe care le fac dreptele D în funcţie de timp, iar pe abscisă concentraţia cobaltului. În tabelul I sînt expuse datele experimentale obţinute.

Rezultatele obţinute sînt comparate cu acelea obţinute prin metoda recomandată actualmente de Farmacopeea Română [15]. De aici rezultă

că vitamina B_{12} se poate determina cantitativ prin metoda cinetică folosind efectul catalitic al cobaltului în reacţia dintre Orange II şi apă oxigenată în mediul alcalin. Metoda poate fi aplicată cu succes la determinarea vitaminei B_{12} în laboratoarele uzinale sau farmaceutice.

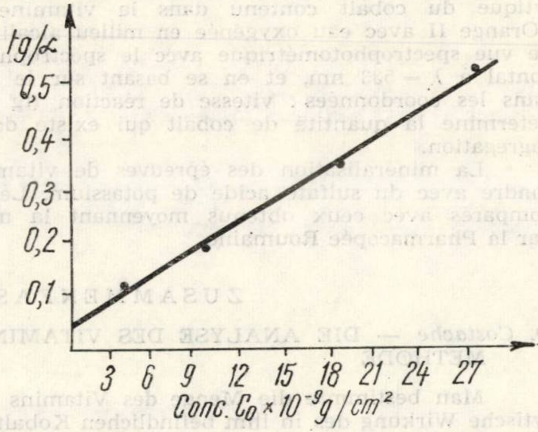


Fig. 1. — Graficul de etalonare (dependenţa vitezei de reacţie de concentraţia cobaltului).

Tabelul I

Proba	Cantitatea luată în analiză g	Puritate (după F.R.)	Co găsit pe grafic ($g/cm^3 10^{-9}$)	Co total g 10^{-3}	Vitamină B_{12} găsită în analiză g	Puritate
I a	0,07325	96,08	12,250	3,062	0,07042	96,14
I b	0,04213	96,08	9,544	2,386	0,04048	96,09
II a	0,05672	97,74	9,648	2,414	0,05547	97,80
II b	0,06167	97,74	10,484	2,621	0,06027	97,74
III a	0,05224	98,30	8,932	2,233	0,05134	98,28
III b	0,06053	98,30	10,352	2,588	0,05952	98,33
IV a	0,03130	96,91	5,280	1,320	0,03036	97,01
IV b	0,07225	96,91	12,180	3,045	0,07002	96,92
V a	0,05652	97,27	9,564	2,391	0,05498	97,28
V b	0,06184	97,27	10,640	2,615	0,06013	97,25

BIBLIOGRAFIE

1. COSTACHE D. — *Rev. Roum. Chim.*, 1970, *15*, 6, 945.
2. COSTACHE D., JUNIE P. — *Rev. Roum. Chim.*, 1970, *15*, 4, 597.
3. COSTACHE D., POPA GR. — *Rev. Roum. Chim.*, 1970, *15*, 5, 761.
4. COSTACHE D. — *Rev. Roum. Chim.*, 1970, *16*, 4, 565.
5. COSTACHE D. — *Rev. Roum. Chim.*, 1970, 16, 5, 681.
6. COSTACHE D. — *Farmacia (Buc.)* (sub tipar).
7. SMITH E. L. — *Analist*, 1956, 81, 435.
8. FANTES K. H., IRELAND D. M. — *Biochem. J.*, 1950, XIV, 46.
9. BOXER G. E., RICHARDS J. C. — Arch. Biochem., 1950, 29, 75.
10. BOXER G. E., RICHARDS J. C. — Arch. Biochem., 1951, 30, 372.
11. CONN J. E., HORMAN S. L., WATMAN G. T. — *Science*, 1951, 113, 658.
12. CARNERI J. — *Farmacol.*, 1953, 10, 31.
13. RUDKIN G. O., TAYLOR R. J. — *Z. Analyst. Chem.*, 1954, 24, 1 155.
14. COSTACHE D. — Chimie Analitică, 1971, 2, 120.
15. * * * Farmacopeea Română, Ediţia a VIII-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.

Articol intrat în redacţie la 5.I.1973.

Indicele de clasificare : 615.356 B_{12}

RÉSUMÉ

D. Costache — L'ANALYSE DE LA VITAMINE B_{12} PAR LA MÉTODE CYNÉTIQUE

On détermine quantitativement la vitamine B_{12} en utilisant l'effet catalytique du cobalt contenu dans la vitamine sur la réaction d'oxydation de l'Orange II avec eau oxygénée en milieu alcalin. On observe la réaction du point de vue spectrophotométrique avec le spectrophotomètre Pulfrich Zeiss Jena horizontal à $\lambda = 533$ nm, et en se basant sur le graphique d'étalonnement construit dans les coordonnées : vitesse de réaction (tg α) — concentration du cobalt, on détermine la quantité de cobalt qui existe dans la vitamine soumise à la désagrégation.

La minéralisation des épreuves de vitamine a été effectuée en les faisant fondre avec du sulfate acide de potassium. Les résultats des déterminations sont comparés avec ceux obtenus moyennant la méthode recommandée actuellement par la Pharmacopée Roumaine.

ZUSAMMENFASSUNG

D. Costache — DIE ANALYSE DES VITAMINS B_{12} DURCH DIE KINETISCHE METHODE

Man bestimmte die Menge des Vitamins B_{12}, wobei man sich auf die katalytische Wirkung des in ihm befindlichen Kobalts auf die Oxidierung des Orange II mit Wasserstoffsuperoxyd im alkalischen Milieu stütze. Die Reaktion wurde spektrophotometrisch mit dem Spektrophotometer Pulfrich Zeiss Jena, horizontal bei $\lambda = 533$ nm überwacht und aufgrund des Diagramms mit den Koordonaten: Reaktionsgeschwindigkeit (tg α) — Kobaltkonzentration bestimmte man die Kobaltmenge im Vitamin das der Desaggregation unterworfen wurde.

Die Mineralisierung der Vitaminproben erfolgte durch Schmelzen mit saurem Kaliumsulfat. Die Ergebnisse der Bestimmungen wurden mit jenen verglichen die man mit den gegenwärtig von der rumänischen Pharmakopee empfohlenen Methoden erhielt.

SUMMARY

D. Costache — ANALYSIS OF VITAMIN B_{12} BY THE KINETIC METHOD

A quantitative assay of vitamin B_{12} was made making use of the catalytic effect of cobalt contained in the vitamin molecule on the oxidation reaction of Orange II with peroxyde in an alkali environment. The reaction was followed spectrophotometrically with an horizontal Pulfrich-Zeiss Jena spectrophotometer at Lambda = 533 nm. and on the basis of the control graph in the coordonates : reaction velocity and cobalt concentration. The amount of cobalt existing in the vitamin undergoing degradation was estimated.

Mineralization of the vitamin samples was made by melting with acid potassium sulphate. The results of the determination were compared with those obtained by the method recommended at present by the Romanian Pharmacopeia.

РЕЗЮМЕ

Д. Костаке — АНАЛИЗ ВИТАМИНА B_{12} ПРИ ПОМОЩИ КИНЕТИЧЕСКОГО МЕТОДА

Автор количественно определялил вита ин B_{12} пользуясь каталитическим действием кобальта, содержащемся в витамине на реакцию окисления 11 оранжа со стороны перекиси водорода в щелочной среде. Реакция исследовалась спектрофотометрически при помощи горизонтального спектрофотометра Пульфрих-Цейса-Иена — $\lambda = 533$ м и на основании графика-эталона построенного на координатах: скорость реакции (tg) — концентрация кобальта-производилось количественное содержание ковбальта содержащегося в витамине, который был подвергнут распаду.

Генерализация проб витамина производилась при помощи плавления с кислым сульфатом калия, а результаты определения сравнивались в результатами полученными при помощи метода, рекомендуемого современной румынской фармакопеей.

Contribuții la îmbunătățirea randamentelor de extragere a scopolaminei din Datura innoxia Mill

Constanța Rizescu, Vera Andronescu, Alla Leahu, Alex. Chiriță

Laboratorul de cercetări al Fabricii de medicamente „Biofarm"

REZUMAT *S-au studiat metodele de extragere ale scopolaminei.*

S-a aplicat un brevet românesc original (Bv. R.S.R. nr. 51 086) la extragerea scopolaminei din herba Daturae innoxiae Mill., plantă uscată, procurată din cultură.

S-a studiat faza de extragere a scopolaminei din herba D. innoxiae Mill., folosind o soluție apoasă de acid sulfuric, de acid clorhidric sau de amoniac de diferite concentrații. Cele mai bune randamente de extragere (90—92%) s-au obținut în cazul folosirii ca solvent de extragere a unei soluții apoase de acid clorhidric 1%, prin 2 percolări în contracurent, cu un timp de contact de 2 ore.

Extract
Datura innoxia Mill.
Scopolaminum hydrochinum

Scopolamina alcaloid cu nucleu tropanic, a fost izolată de Lademberg (14) în anul 1872 din apele mume de la obținerea hiosciaminei din frunzele de Hyosciamus niger și denumită hioscină, fiind considerată un izomer al atropinei ; Schmidt (18) în anul 1892 a izolat din *Scopolia antropoides* un alcaloid denumit scopolamină și care ulterior s-a dovedit a fi identic cu hioscina.

Scopolamina, alături de hiosciamină și atropină, este destul de răspîndită în natură în diferite specii de *Duboisia, Datura, Scopolia* și *Hyosciamus* din familia *Solanaceae*. Deși a fost obținută prin sinteză de Fodor și colab. (8), drept surse pentru extragerea scopolaminei, în laborator și în industrie, folosesc speciile de *Datura metel, Scopolia carniolica* și mai recent *Datura innoxia*, cultivată și în țara noastră.

Importanța terapeutică a sărurilor de scopolamină și în special a bromhidratului a atras atenția numeroșilor cercetători care au căutat pe de o parte să elucideze structura sa moleculară, iar pe de altă parte să găsească materia primă și procedeul cel mai potrivit de extragere.

În întreprinderea noastră, pentru obținerea bromhidratului de scopolamină, s-a extras scopolamina din *herba Daturae innoxiae Mill* cultivată în anii 1970—1971 la Stațiunea experimentală Moara Domnească. Din totalul alcaloidic conținut în *herba D. innoxiae*, aproximativ 70% este reprezentat de scopolamină (alături de care se găsește în special hiosciamina). Planta uscată, prelucrată de noi după un brevet românesc

original a avut un conținut scăzut în scopolamină și anume cuprins între 0,08 și 0,19 g⁰/₀.

Alcaloidul-bază (1-scopolamina, hioscina) se prezintă sub forma unui lichid uleios, incolor sau slab gălbui, solubil în apă și în majoritatea solvenților organici. Este ușor hidrolizat de acizi și de baze. În timp și sub acțiunea agenților fizici (lumină, căldură) se descompune. Cu acizii formează săruri frumos cristalizate, mult mai stabile, de exemplu: clorhidratul cu p. t. = 200° (23), bromhidratul cu p. t. = 191—5° (24) (fig. 1).

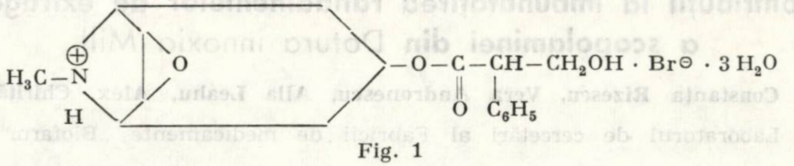


Fig. 1

Metodele de obținere citate de literatură se referă în primul rînd la extragerea totalului alcaloidic și apoi la izolarea scopolaminei prin separarea ei de ceilalți alcaloizi și în special de hiosciamină. Ca urmare, unele metode izolează scopolamina din apele mume de la extragerea hiosciaminei (4,5). Pentru extragerea totalului alcaloidic din speciile enumerate, produsul vegetal măcinat se supune acțiunii diferiților solvenți ca de exemplu: metanol (20) etanol (10, 12, 16, 18), izopropanol acidulat (9), benzen (15), eter etilic (7, 13, 19) sau apă acidulată (2,3,11). Extractul rezultat se concentrează, se alcalinizează (22) sau se tamponează (12) și se extrag alcaloizii cu cloroform (12) sau cu cloroform saturat cu amoniac (11). Alte metode folosesc ca agenți absorbanți kiesselgur (17) sau argile absorbante (11), ca și rășinile schimbătoare de ioni slab cationactive ca de exemplu: Zeocarb, Amberlit IR 100, Ionac C (1), Cationit KU I (2) sau Duclite CS 101 (21).

În majoritatea cazurilor scopolamina-bază brută se dizolvă în etanol absolut, se neutralizează cu soluție alcoolică de acid bromhidric, după care se precipită bromhidratul format.

Deși numărul de extragere este destul de mare, dintre care unele folosesc ca materie primă chiar *D. innoxia* (2, 9, 11, 16), nu toate pot fi aplicate industrial, cînd se urmărește folosirea unor solvenți ieftini, netoxici, care să extragă o cantitate mare de principii active și cît mai puține substanțe balast. Cercetările noastre, care fac obiectul lucrării de față, se referă la îmbunătățirea randamentelor de extragere a scopolaminei din planta *D. innoxia*, prin aplicarea mai multor variante de lucru folosind ca solvent o soluție apoasă acidă sau alcalină de diferite concentrații.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Procedeul de extragere menționat în brevetul aplicat de noi (6), pe scară de laborator și industrială, este următorul: produsul vegetal uscat și măcinat se extrage cu o soluție apoasă de acid sulfuric 0,1⁰/₀ prin percolare în contracurent. Extractul apos acid se alcalinizează cu amoniac 25⁰/₀ la pH = 9—10 și se filtrează. Filtrul limpede se tratează cu cărbune activ care absoarbe alcaloizii. Cărbunele se centrifughează, se spală cu apă, apoi cu soluție tampon de acid citric : fosfat disodic

(pH = 6,2) şi se usucă sub vid. Cărbunele uscat se eluează de 2 ori la reflux cu dicloretan. Prin concentrarea soluţiei dicloretanice se obţine scopolamina-bază brută, care se dizolvă în etanol absolut, se neutralizează cu acid bromhidric şi se precipită bromhidratul format cu amestec acetonă : eter etilic.

Aplicînd pe scară de laborator brevetul sus menţionat am executat mai multe variante de lucru prin extragerea produsului vegetal cu soluţie apoasă de acid sulfuric sau acid clorhidric de diferite concentraţii sau cu soluţie apoasă de amoniac de diferite concentraţii. În toate cazurile s-a luat în lucru 1 kg *herba D. innoxiae* uscată şi măcinată corespunzător, iar drept vase am folosit percolatoare conice de sticlă de 3 l capacitate. Produsul vegetal a fost analizat asupra conţinutului în alcaloizi (din care 70% îl constituie scopolamina), ca şi fiecare extract apos, prin alcalinizare, epuizare cu cloroform, evaporarea acestuia şi titrarea reziduului cu o soluţie de HCl 0,01 N în prezenţa roşului de metil ca indicator.

Redăm mai jos variantele de lucru aplicate şi rezultatele obţinute. Randamentele date se referă la raportul dintre conţinutul alcaloidic din planta neprelucrată şi conţinutul alcaloidic al extractului apos respectiv (ambele exprimate în scopolamină).

I. Extragerea cu soluţia apoasă de acid sulfuric de diferite concentraţii aplicînd tehnica percolării în contracurent.

Produsul vegetal uscat şi măcinat a fost tratat cu soluţii apoase de acid sulfuric de diferite concentraţii şi anume : 0,01%, 0,05%, 1%, 2% şi 5%. Fiecare extract a fost percolat după un timp de contact de 3 ore. S-a aplicat tehnica de extracţie în contracurent folosind o baterie de percolare (4+1 elemente). S-au efectuat 4 extracţii după care planta este practic epuizată. În urma analizelor asupra conţinutului alcaloidic din cele 4 extracte acide s-au obţinut randamentele de extragere arătate în tabelul I.

Tabelul I

Nr. crt.	Proba	Concentraţia soluţiei de H_2SO_4	Randamente %			
			Extracţia I	Extracţia II	Extracţia III	Extracţia IV
1.	I	0,1%	22%	30%	40%	50%
2.	II	0,5%	20%	30,5%	41%	48%
3.	III	1%	20%	31%	41,3%	49%
4.	IV	2%	20%	31%	40%	48%
5.	V	5%	20%	31%	40,1%	48%

Din analiza rezultatelor obţinute prin executarea mai multor probe, am observat că în general, indiferent de concentraţia soluţiei de acid sulfuric, randamentele de extracţie nu depăşesc valoarea de 50%, timpul de percolare este mare ca şi numărul de percolări (patru) ceea ce duce la un număr mare de vase (4+1), iar mărirea concentraţiei de acid sulfuric duce la micşorarea randamentelor probabil datorită inactivării scopolaminei în mediu puternic acid.

II. Extragerea cu soluţie apoasă de acid sulfuric aplicînd tehnica turboextracţiei.

Produsul vegetal a fost extras de 4 ori cu soluţie apoasă de acid sulfuric de diferite concentraţii şi anume : 0,5, 1 şi 2%, prin agitare, timp de 2 ore, cu un agitator electric de laborator. Fiecare extract acid a fost analizat, rezultatele obţinute fiind redate în tabelul II.

Se observă că deși randamentele de extracție sînt mai mari, totuși nu depășesc valoarea de 63%.

III. Extragerea cu soluție apoasă de acid sulfuric la cald.

Produsul vegetal a fost extras cu soluție apoasă de acid sulfuric la cald (aproximativ 60°C), atît prin percolare statică, cît și prin turbo-extracție. În tabelul III sînt redate rezultatele obținute prin folosirea soluției apoase de acid sulfuric 1%.

Tabelul II

Nr. crt.	Proba	Concentrația soluției de H_2SO_4	Randamente			
			Extracția I	Extracția II	Extracția III	Extracția IV
1.	VI	0,5 %	37 %	48 %	51 %	62 %
2.	VII	1 %	44 %	49 %	60,2 %	63 %
3.	VIII	2 %	44 %	49,1 %	60 %	63 %

Tabelul III

Nr. crt.	Proba	Procedeul de extragere	Randamente			
			Extracția I	Extracția II	Extracția III	Extracția IV
1.	IX	Static	49 %	60 %	68 %	71 %
2.	X	Dinamic	44 %	64 %	75 %	82 %

Se observă că extragerea la cald prin agitare are un efect favorabil asupra randamentelor de extragere, dar procedeul este dificil de aplicat în producție din cauza cantităților mari de produs vegetal și de solvent care se manipulează, ca și a menținerii riguroase a temperaturii.

IV. Extragerea cu soluție apoasă de acid clorhidric de diferite concentrații.

Ca și în variantele precedente, produsul vegetal a fost extras asemănător, prin percolare statică în contracurent la rece, cu o soluție apoasă de acid clorhidric de diferite concentrații. Rezultatele obținute sînt redate în tabelul IV.

Tabelul IV

Nr. crt.	Proba	Concentrația soluţei de HCl	Randamente		
			Extracția I	Extracția II	Extracția III
1.	XI	0,5 %	58 %	72 %	90 %
2.	XII	1 %	67 %	92 %	—
3.	XIII	2 %	55 %	71 %	82 %

Cele mai bune rezultate obținute de noi au fost acelea în care produsul vegetal a fost extras cu o soluție apoasă de acid clorhidric 1%, prin 2 percolări în contracurent, cu un timp de contact de 2 ore.

V. Extragerea cu soluție apoasă de amoniac de diferite concentrații.

Produsul vegetal a fost extras în același mod, folosind ca solvent o soluție apoasă de amoniac de diferite concentrații și anume : 0,5, 1 și 2%. Rezultatele obținute sînt cele din tabelul V.

Se observă că cele mai bune rezultate s-au obţinut prin folosirea unei soluţii apoase de amoniac 1%, prin 2 percolări în contracurent şi un timp de contact de 2 ore. Procedeul este mai dificil de aplicat pe scară industrială din cauza inactivării alcaloidului în mediul puternic

Tabelul V

Nr. crt.	Proba	Concentraţia soluţiei de NH_3	Randamente			
			Extracţia I	Extracţia II	Extracţia III	Extracţia IV
1.	XIV	0,5%	55%	72%	86%	90%
2.	XV	1%	56%	90%	93%	94%
3.	XVI	2%	58%	74%	82%	88%

alcalin şi a toxicităţii vaporilor de amoniac, randamentele finale în bromhidrat de scopolamină fiind scăzute (aproximativ 55%).

CONCLUZII

1. *Herba D. innoxiae*, plantă uscată, a fost extrasă cu o soluţie apoasă de acid sulfuric, de acid clorhidric sau de amoniac de diferite concentraţii, prin diferite variante de lucru.

2. Cele mai bune randamente de extracţie (90—92%) s-au obţinut în cazul în care produsul vegetal a fost extras cu o soluţie apoasă de acid clorhidric 1%.

3. Prin folosirea soluţiei apoase de acid clorhidric 1% se reduce timpul de contact la 2 ore, iar după 2 extrageri planta este practic epuizată. De asemenea, timpul de scurgere a extractului este mult redus.

4. Extragerea acestui alcaloid, pe scară de laborator sau industrială, se poate realiza cu rezultate bune numai cu un produs vegetal uscat, care are un conţinut de scopolamină de minimum 0,25 g%. Din acest punct de vedere este necesară îmbunătăţirea conţinutului alcaloidic al plantei *D. innoxiae*, cultivată în ţara noastră.

BIBLIOGRAFIE

1. APPLEZWEIG N. – Brevet SUA 2 509 051 (1950).
2. BOZHKO N. G. — C.A., 57, 952, 1962.
3. BRILL C. H., ALKACI J. — *Chem. Zbl.*, 1957, 1916, 70, 1923.
4. Brevet URSS — 75 522 (1949).
5. Brevet URSS — 85 882 (1949).
6. Brevet RSR — 51 086 (1966).
7. CHEMNITIUS F. — J. Prakt. Chem., 1927, *116*, 276.
8. FODOR G., TOTH I., KVEZOR I., DOBS P., VINCZE I. — *Chem. Ind.*, 1956, 764.
9. GERLACH H. GEO. — *Econ. Bot., 2*, 436 (1948).
10. HANDA K. L. — J. Proc. Inst. Chemists (India), 1959, 4, C.A., *54*, 1960, 4 748.
11. IVANOV V., YANEVA A., NIKOLOV N. — Farm. (Sofia), 1967, 17, 3, 37.
12. KRASOVSKA H. — *Dissert. Pharm. (Kracovia)*, 1961, *13*, 259.
13. KUHN A., SCHAFER G. — *Münch. Med. Wschr.*, 1938, 20, 774.
14. LADEMBURG FOCK — *Ber.*, 14 (1872).
15. PUŞCARIU E., CHIRIŢĂ C., CONTZ O., ENACHE ŞTEFANIA, GRINŢESCU PAULINA — *Farmacia Buc.*, 1959, 235.
16. SABER HAFNY A., EZZ EL DIN ABDEH KADER — *Proc. Pharm. Soc. Efypt, Ed. Sci.*, 1953, 123 ; C.A., 1957, *51*, 9 802 a.

17. SCHILL GÖRAN, ALLAN AGREN — *Svensk. Farm. Tid.*, 1952, *56*, 55.
18. SCHMIDT E. — Arch. Pharm., 1892, 230, 207.
19. UNDERHILL E. W., YONNGKEN H. W. Jr., TSAO D. P. N. — *Lloydia*, 1961, *24*, 65.
20. WALDEMAR TH. — *Pharm. Zentr.*, 1955, II, 427.
21. WATANABE H. — *Bunscki Kagaku*, 1962, *11*, 233 ; C.A., 1962, 57, 958 i.
22. ZINCENKO T. V. — Farm. Zhur. (Kiev), 1961, *16*, 35.
23. * * * — The Merck Index, Ed. a VIII-a, 1968 : „Dictyonary of Organic Compounds", 1965.
24. * * * Farmacopeea Română, Ed. a VIII-a, 1965.

Articol intrat în redacţie : 5.V.1972.

Indicele de clasificare : 615.32 Datura—012:615.784.4

RÉSUMÉ

Constanţa Rizesco, Vera Andronesco, Alla Leahu, Al. Chiriţă — CONTRIBUTION À L'AMÉLIORATION DES RENDEMENTS D'EXTRACTION DE LA SCOPOLAMINE À PARTIR DU *DATURA INNOXIA MILL*

On a étudié les méthodes d'extraction de la scopolamine.

On a appliqué un brevet roumain original (Bv. R.S.R. nr. 51 086) pour extraire la scopolamine de l'*herba D. innoxiae Mill.*, plante sèche, procurée de la culture.

On a étudié la phase d'extraction de la scopolamine à partir de l'*herba D. innoxiae Mill.*, en utilisant une solution aqueuse d'acide sulfurique, d'acide chlorhydrique ou d'ammoniaque de diverses concentrations. Les meilleurs rendements d'extraction (90—92%) ont été obtenus lorsqu'on a utilisé comme solvant d'extraction une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1%, par 2 percolations en contre-courant, avec un temps de contact de 2 heures.

SUMMARY

Constanţa Rizescu, Vera Andronescu, Alla Leahu, Al. Chiriţă — CONTRIBUTIONS TO THE IMPROVEMENT OF THE EXTRACTION OUTPUT OF SCOPOLAMINE FROM *DATURA INNOXIA MILL.*

The methods were investigated employed for the extraction of scopolamine. An original romanian patent was applied (R.S.R. Bv. 51 086) for the extraction of scopolamine from herba *Datura innoxiae Mill.*, under the form of dry plants obtained from cultures.

The extraction phase was studied of scopolamine from *herba D. innoxiae Mill.* with aqueous solutions of sulphuric acid, of hydrochloric acid or of ammonia in various concentrations. The best outputs of the extraction (90—92%) were obtained with an 1% aqueous solution of hydrochloric acid by two percolations in counter-current and a contact time of 2 hours.

РЕЗЮМЕ

Констанца Ривеску, Вера Андронеску, Алла Ляху, А. Кирицэ — К ВОПРОСУ УЛУЧШЕНИЯ ВЫХОДОВ ПРИ ВЫТЯЖКЕ КОПОЛАМИНА ИЗ *DATURA INNOXIA MILL*

Авторы исследовали методы вытяжки скополамина — применялся румынский оригинальный патент (N° 51086) при вытяжке скополамина из сухого растения *Dalura innoxia Mill* полученного из культур.

Исследовалась фаза вытяжки скополамина из *Dalura innoxia Mill* с применением водного раствора серной кислоты, соляной кислоты или аммиака различной концентрации. Наилучший результат (выход = 90—92 %) был получен при использовании — в качестве растворителя — водного раствора 1 % соляной кислоты при помощи 2 перколяторов в обратном токе и в условиях обратного движения в продолжении 2 часов.

Studiul spectroscopic (I.R. și R.M.N.) al carveolilor izomeri din uleiul de chimen (Carum carvi) românesc

Florentina Şuteu, Hans Rothbächer

Universitatea din Braşov, Disciplina de chimie vegetală

Pînă în prezent compoziţia chimică a uleiului de chimen *(Carum carvi)* românesc nu a constituit un obiect de studiu pentru alţi cercetători. Într-o lucrare anterioară (1) ne-am referit la conţinutul acestui ulei în hidrocarburi terpenice.

Printre componenţii chimici mai importanţi ai acestui ulei se numără compuşii oxigenaţi cum ar fi : cetone şi alcooli.

Studiul carveolilor din uleiul de chimen românesc a constituit deja obiectul unei lucrări (2) în care am pus în evidenţă prezenţa izomerilor cis şi trans prin intermediul anumitor metode cromatografice completate de datele spectroscopice.

Lucrarea de faţă îşi propune prezentarea unor probleme teoretice şi practice legate de studiul spectroscopic în infraroşu şi prin rezonanţa magnetică nucleară al carveolilor stereoizomeri.

S.H. Schroeter şi E.L. Eliel (3) pe baza unui studiu amplu al lucrărilor în legătură cu stereochimia carveolilor au produs aceeaşi configuraţie desemnată de Johnston şi Read (4). Carveolul are doi atomi de carbon asimetrici (chiriali) şi astfel se găseşte sub forma a patru izomeri optici : (+) şi (—) trans-carveolul şi (+) şi (—) cis-carveolul, adică două perechi de enantiomeri. Carveolii sînt izomeri cis-trans, adică sînt diastereoizomeri a căror structură este prezentată în figura 1.

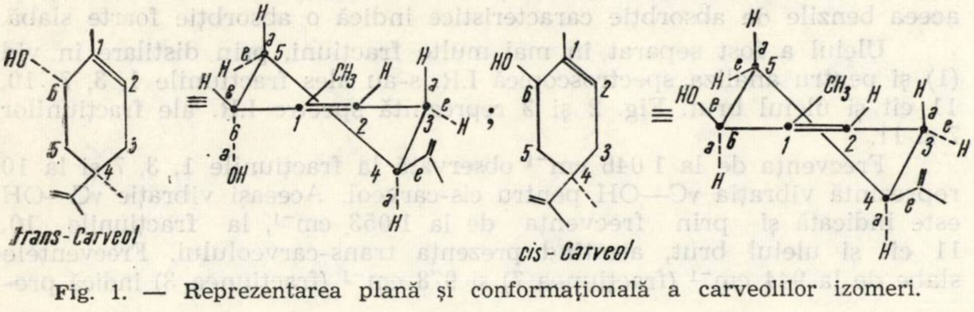


Fig. 1. — Reprezentarea plană şi conformaţională a carveolilor izomeri.

SPECTROSCOPIA ÎN INFRAROȘU

Spectroscopia în infraroșu I.R. este o metodă de cercetare mult utilizată pentru studiul constituenților terpenici ai uleiurilor eterice. Avînd în vedere stereochimia trans și cis-carveolului s-au urmărit spectrul I.R., frecvențele de absorbție caracteristice diferitelor grupări structurale.

În general, în spectrele alcoolilor apar vibrațiile de valență și de deformație ale legăturilor —OH și —C—OH. Modificările de frecvență se produc datorită vecinătății radicalului organic, care acționează prin efectele electronice inductiv și electromer.

Cei doi carveoli se disting net prin vibrațiile de valență —OH ale grupărilor oxidiril libere, neasociate (5, 6).

În conformația semi-scaun a ciclohexenei din carveol grupările —OH de la C_3, ocupă poziția pseudo-axială în trans-carveol și pseudo-ecuatorială în cis-carveol. În acest caz delimitarea frecvenței vibrațiilor nu mai este atît de netă ca în ciclanoli, totuși este posibilă.

Trans-carveolul prezintă o bandă relativ intensă la 3 616 cm^{-1}, în timp ce spectrul I.R. al cis-carveolului se caracterizează prin două benzi de intensitate asemănătoare la 3 632 cm^{-1} și 3 605 cm^{-1}.

Spectrele I.R. ale alcoolilor cuprind și benzi caracteristice vibrației de valență νC—OH, care se notează așa pentru că vibrația de valență νC—O este cuplată cu vibrația de deformare —OH. Frecvența νC—OH variază cu orientarea axială și ecuatorială a grupei —OH, aducînd astfel o prețioasă contribuție la studiul conformațional cît și la identificarea compușilor din diverse uleiuri eterice.

Benzile de absorbție atribuite vibrațiilor legăturii C—OH apar în spectrul carveolilor în regiunea 8,5—11. Vibrația νC—OH prezintă în spectrul de absorbție benzi principale intense și benzi secundare mai slabe și la frecvențe mai joase în comparație cu benzile principale. Trans-carveolul este caracterizat prin benzi intensive la 1 053, 1 034, 963 și 944 cm^{-1}, iar spectrul cis-carveolului conține benzi de absorbție mai intense la 1 046 și 1 005 cm^{-1} cît și mai slabe la 978 și 962 cm^{-1}. Spectrul I.R. al carveolilor izomeri mai este caracterizat și prin vibrația de valență C=C, care apare în cicloachenele cu inele de 6,7 și 8 C la 1 650 cm^{-1}. Vibrația de valență C—H din $\rangle$C=CH— se indică la 3 018 cm^{-1} în trans-carveol, iar pentru cis-carveol apare în aceeași regiune, fiind mai puțin intensă. Vibrația de valență —C—H— din CH_2=C$\langle$ apare la 3 086 cm^{-1} pentru trans-carveol și la 3 085 și 3 075 cm^{-1} pentru cis-carveol.

Uleiul de *Carum carvi* conține o cantitate mică de carveoli, de aceea benzile de absorbție caracteristice indică o absorbție foarte slabă.

Uleiul a fost separat în mai multe fracțiuni, prin distilare în vid (1) și pentru analiza spectroscopică I.R. s-au ales fracțiunile 1, 3, 7, 10, 11 cît și uleiul brut. Fig. 2 și 3 reprezintă spectre I.R. ale fracțiunilor 7 și 11.

Frecvența de la 1 046 cm^{-1} observată la fracțiunile 1, 3, 7 și la 10 reprezintă vibrația νC—OH pentru cis-carveol. Aceeași vibrație νC—OH este indicată și prin frecvența de la 1 053 cm^{-1}, la fracțiunile 10, 11 cît și uleiul brut, atestînd prezența trans-carveolului. Frecvențele slabe de la 944 cm^{-1} (fracțiunea 7) și 978 cm^{-1} (fracțiunea 3) indică pre-

zența trans și respectiv cis-carveolului. Prezența cis-carveolului se mai recunoaște și prin banda de absorbție de la 3 075 cm^{-1} (fracțiunile 7, 10, 11), această absorbție fiind caracteristică vibrației de valență —C—H din $CH_2=C<$.

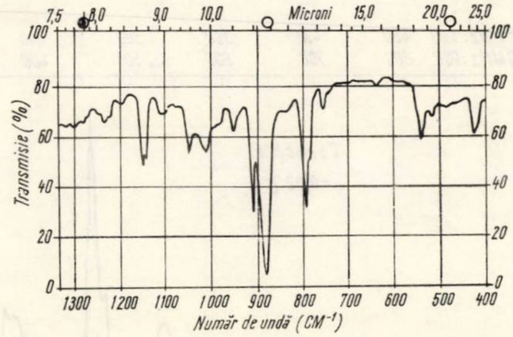


Fig. 2. — Spectrul de infraroșu al fracțiunii de distilare nr. 7 din uleiul de *Carum carvi*

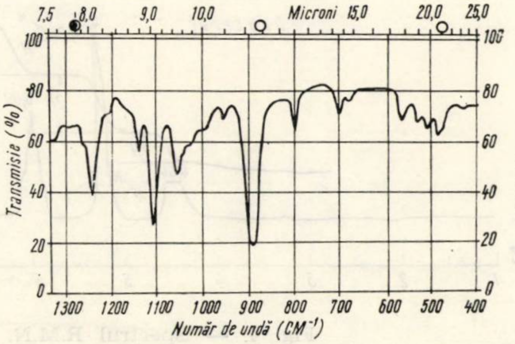


Fig. 3. — Spectrul de infraroșu al fracțiunii de distilare nr. 11 din uleiul de *Carum carvi.*

SPECTROSCOPIA PRIN R.M.N.

Metoda R.M.N. este la ora actuală instrumentul analitic cel mai important, în special în chimia organică.

Spectrele R.M.N. în corelare cu spectrele I.R. pot conduce la elucidarea structurii substanțelor necunoscute cît și la determinarea compoziției amestecurilor de substanțe. Valoarea analitică a spectroscopiei R.M.N. constă în natura liniilor care apar în spectrele R.M.N., structura spectrelor depinzînd de prezența în molecula diferiților componenți ai amestecului a unor grupări capabile să dea semnale caracteristice.

Cis- și trans-carveolul conține astfel de grupări pe baza cărora se poate constata prezența lor în amestecul de substanțe ce constituie uleiul eteric.

Pentru ca identificarea să se facă mai precis și mai ușor s-au efectuat mai întîi spectrele R.M.N. ale cis- și transcarveolilor în stare pură, după care s-a analizat spectrul uleiului.

Spectrele R.M.N. au fost efectuate cu un aparat JEOL la o frecvență de 60 MHz în soluție de CCl_4, folosind TMS (tetrametilsilan) ca semnal de referință.

ANALIZA SPECTRULUI R.M.N. AL TRANS-CARVEOLULUI (fig. 4)

Protonul olefinic din gruparea $\underset{}{\overset{H_3C}{}}\!\!>C=C<\!\!\overset{H}{}$ prezintă valoarea τ=4,44, deosebindu-se net de acelaşi proton din cis-carveol cu valoarea τ=4,52 ; Δτ=0,08.

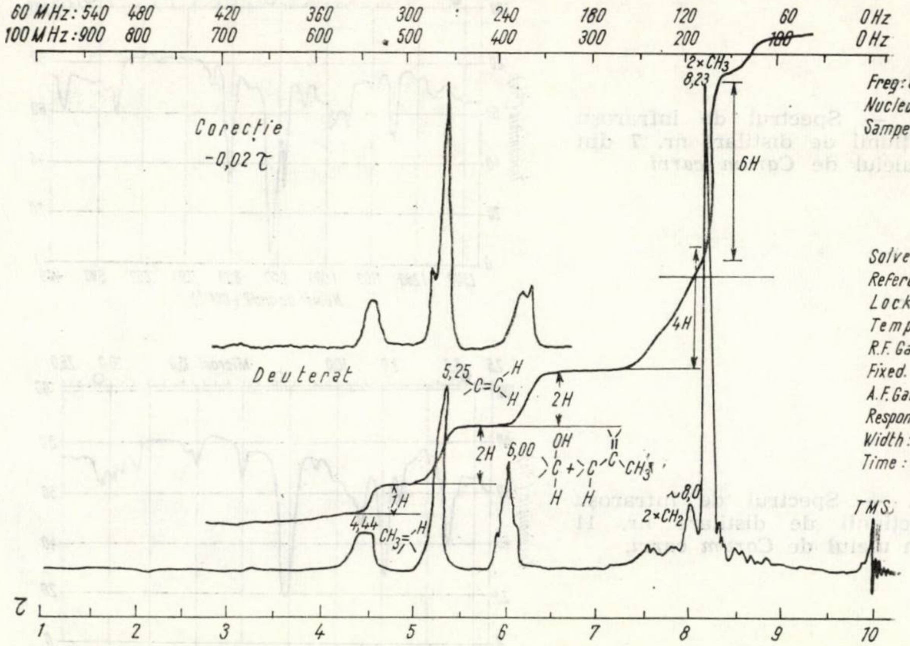
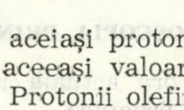


Fig. 4. — Spectrul R.M.N. al trans-carveolului.

Valorile indicate pentru aceiaşi protoni în literatură sînt 4,54 respectiv 4,52, se constată deci aceeaşi valoare Δτ=0,08 care provine din uşoara deplasare a spectrului. Protonii olefinici din gruparea izopropenil prezintă τ=5,25, iar intensitatea integrată a acestor protoni este de două ori mai mare ca cea înregistrată anterior, corespunzînd unui singur proton, fapt care indică prezenţa a doi protoni. Structura cis şi trans-carveolului se deosebeşte prin poziţia grupării izopropenil de la C_4 şi oxidril de la C_6. Configuraţia trans presupune prezenţa izopropenilului în poziţie ecuatorială şi a grupării oxidril în poziţie pseudoaxială. Configuraţia cis presupune izopropenilul în poziţie ecuatorială şi gruparea oxidril în poziţie pseudoecuatorială. În consecinţă carveolii trans şi cis se deosebesc, în spectrul R.M.N. prin semnal dat de protonul pseudoecautorial în trans şi protonul pseudoaxial din cis-carveol (C_6).



Protonul pseudoecuatorial din trans-carveol are τ=6, iar intensitatea integrată indică prezenţa a doi protoni, deci tot la τ=6 prezintă sem-

nal şi protonul de la C_6. Prin deuterare apare o scindare a semnalului, ceea ce ne indică faptul că aceşti doi protoni sînt diferiţi. Protonii celor două grupări metilen $—CH_2—$ se recunosc la $\tau=8$ şi intensitatea integrată indică prezenţa a patru protoni în acest caz. Spectrul R.M.N. al trans-carveolului mai prezintă un semnal care indică o absorbţie maximă la $\tau=8{,}23$, caracteristică celor două grupări metil şi deci prin integrare se constată prezenţa a şase protoni.

ANALIZA SPECTRULUI R.M.N. AL CIS-CARVEOLULUI (fig. 5)

Spectrul R.M.N. al cis-carveolului prezintă în general aceleaşi semnale, cu mici diferenţe, care permit deosebirea cis-carveolului de trans-carveol. Protonul olefinic $H_3C\diagdown C=C \diagup H$ din cis-carveol prezintă $\tau=4{,}52$, valoare deosebită de trans-carveol. Protonii olefinici din gru-

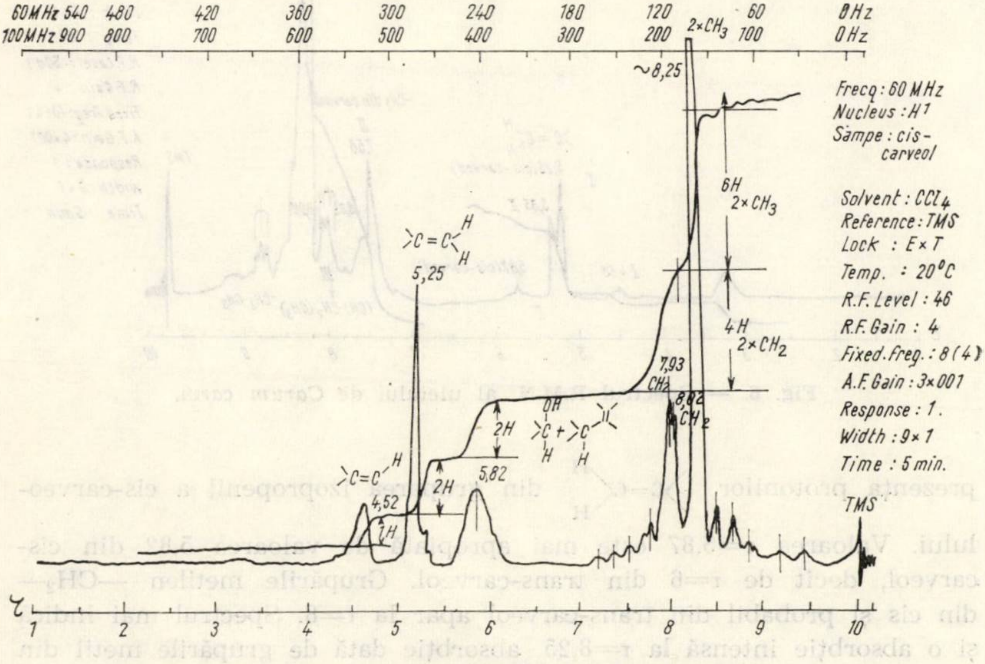


Fig. 5. — Spectrul R.M.N. al cis-carveolului.

parea izopropenil indică un semnal la 5,25, valoare identică cu cea prezentată în spectrul trans-carveolului. Valoarea $\tau=5{,}82$ reprezintă semnalul protonului pseudoaxial de la C_6 deosebindu-se astfel net de protonul pseudoecuatorial din trans-carveol, care prezintă un semnal caracteristic la $\tau=6$. În acest caz se observă un fenomen contrar, celui înregistrat în ciclanoli, adică deplasarea absorbţiei spre valori τ mai scăzute este un indiciu pentru orientarea pseudoaxială. Protonii celor două grupări metilen $—CH_2—$ se înregistrează la $\tau=7{,}93$ şi $\tau=0{,}02$ ppm. Protonii grupărilor metil dau un semnal la $\tau=8{,}25$, puţin diferit de valoarea prezentată în trans-carveol.

ANALIZA SPECTRULUI R.M.N. AL ULEIULUI CARUM CARVI (fig. 6)

Spectrul R.M.N. al uleiului de *Carum carvi* românesc prezintă un semnal la τ=4,68, semnal corespunzător protonului olefinic $>C=C<^{H}$ din cis-carveol, valoarea 4,68 fiind mult mai apropiată de τ din cis-carveol, decît de cel din trans-carveol. Semnalul de la τ=5,25 indică

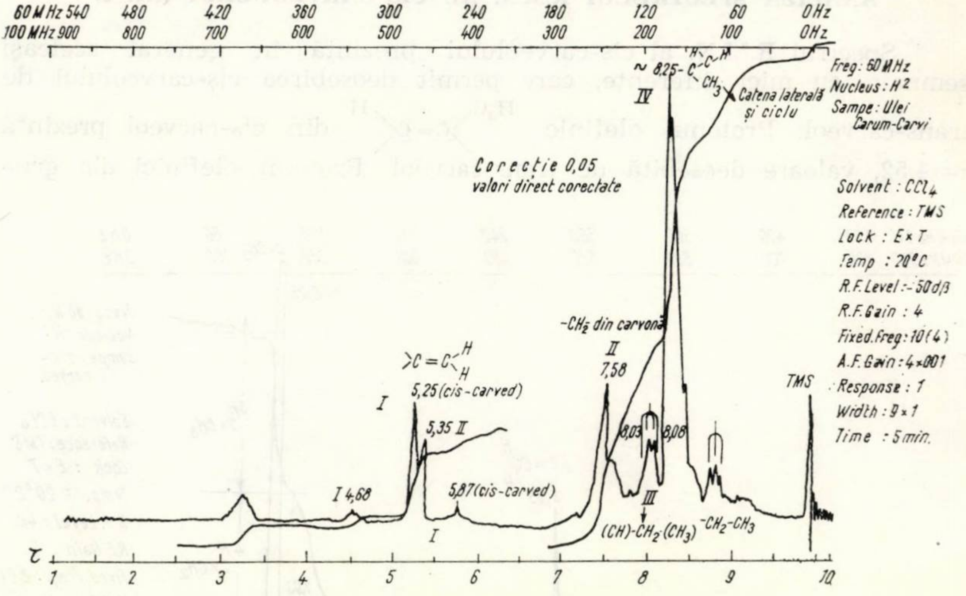


Fig. 6. — Spectrul R.M.N. al uleiului de *Carum carvi.*

prezența protonilor $>C=C<^{H}_{H}$ din gruparea izopropenil a cis-carveolului. Valoarea τ=5,87 este mai apropiată de valoarea 5,82 din cis-carveol, decît de τ=6 din trans-carveol. Grupările metilen —CH_2— din cis și probabil din trans-carveol apar la τ=8. Spectrul mai indică și o absorbție intensă la τ=8,25, absorbție dată de grupările metil din carveoli cît și de alți compuși din ulei, care conțin gruparea metil.

CONCLUZII

Cercetarea spectrelor în I.R. și R.M.N. furnizează date prețioase privind stereochimia carveolilor.

În urma analizei fracțiunilor de distilare din uleiul *Carum carvi* românesc s-a constatat prezența cis și trans-carveolului, în cantități mici în uleiul de *Carum carvi*. Spectrul I.R. și îndeosebi R.M.N. indică prezența preponderentă a cis-carveolului, cu o conformație diecuatorială privilegiată.

BIBLIOGRAFIE

1. ROTHBÄCHER H., ŞUTEU F. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, *13*, 553.
2. ROTHBÄCHER H., ŞUTEU F. — *Die Pharmazie (Berlin)*, 1972, *27*, 5.
3. SCHROETER S. H., ELIEL L. E. — *J. Org. Chem.*, 1965, *30*, 1.
4. JOHNSTON R. G., READ J. — *J. Chem. Soc.*, 1934, 233.
5. NAVES Y. R. — *Helv. chim. Acta*, 1964, *47*, 1 617.
6. MITZNER B. M., MANEINI V. I., LEMBERG S., THEIMER E. T. — Applied Spectroscopy, 1968, *22*, 34.

Articol intrat în redacţie la 15.V.1972.

Indicele de clasificare : 615.32 Carum:535.84

RÉSUMÉ

Florentina Şuteu, H. Rothbächer — L'ÉTUDE SPECTROSCOPIQUE (I.R. et R.M.N.) DES CARVÉOLES ISOMÉRES PROVENANT DE L'HUILE DE CUMIN (*CARUM CARVI)* ROUMAINE

En appliquant la spectroscopie en infra-rouge et la résonance magnétique nucléaire on a constaté, dans diverses fractions de distillation de l'huile de *Carum carvi* roumaine, l'existence de petites quantités de cis- et trans-carvéol. La présence prépondérante du cis-carvéol dans cette huile éthérique est due à la conformation diéquatoriale privilégiée.

ZUSAMMENFASSUNG

Florentina Şuteu, H. Rothbächer — SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG (I.R. UND R.M.N.) DER ISOMEREN KARVEOLE AUS DEM EINHEIMISCHEN KÜMMELÖL *(CARUM CARVI)*

Durch Anwendung der infraroten Spektroskopie und der magnetischen Kernresonanz stellte man in verschiedenen Destillationsfraktionen des rumänischen *Carum carvi-Öls* geringe Mengen von cis- und trans-Karveol fest. Das Überwiegen des cis-Karveols in diesem ätherischen Öl ist auf die bevorzugte diäquatorielle Konformation zurückzuführen.

SUMMARY

Florentina Şuteu, H. Rotbächer — THE INFRA-RED AND THE NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPIC STUDY OF ISOMERIC CARVEOLES FROM THE *CARUM CARVI* OIL PREPARED IN OUR COUNTRY

By the application of infra-red spectroscopy and of nuclear magnetic resonance it was found, in various distillation fractions of the romanian *Carum carvi* oil low amounts of cis- and trans-carveol. The preponderance of cis-carveol in this etheric oil is due to the privileged di-ecuatorial conformation.

РЕЗЮМЕ

Флорентина Шутеу, В. Ротбехер — СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ — В РАМКАХ ИНФРАКРАСНОГО СПЕКТРА И I.R.и R.M.N.) ИЗОМЕРНЫХ КАРВЕОЛОВ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В РУМЫНСКОМ МИНОВОМ МАСЛЕ *(CARUM CARVI)*

Применяя спектроскопию в инфракрасном спектре и в условиях ядерного магнитного резонанса, авторы констатировали в различных стадиях дистилляции румынского производства масла, содержащемся в мине — мелкие количества цис-и транс-карвеола. Преобладающее присутствие цис-карвеола в этом эфирном масле объясняется преимущественной диэкваториальной конформацией.

REFERAT

CERCETĂRI CLINICE DERMATOLOGICE CU MECLOCICLINA, **A. Schimpf, M. Schoog, H. Weih**, Arzneim. Forsch, 1972, **22**, 6. 1 019—1 022

Se experimentează clinic un unguent conţinînd meclociclină, derivat de tetraciclină şi anume : 7-cloro-6-metilen-5-oxitetraciclină.

Substanţa este înglobată în concentraţie de 0,5 şi 1% într-o bază de unguent formată din trigliceride, acid sorbic, sodium formaldehidsulfoxilat şi propilgalat.

În prima serie de cercetări se studiază în paralel efectul meclociclinei cu cel al gentamicinei. În a doua serie se urmăreşte variaţia acţiunii în funcţie de concentraţia meclociclinei în unguent, în a treia serie se testează pe 11 persoane răspunsul la producerea de eriteme după aplicarea unguentului cu antibiotic, iar în ultima serie de bolnavi trataţi cu acest preparat se fac determinări ale conţinutului de antibiotic în urină, după aplicarea locală a unguentului cu 1% meclociclină, pentru determinarea vitezei de absorbţie.

Rezultatele obţinute arată că unguentul cu meclociclină (Meclosorb) are eficacitate marcată în unele afecţiuni ale pielii, mai ales în cele în care există infecţii supraadăugate, are o bună tolerabilitate la aplicarea pe suprafeţe mari ale tegumentului şi nu se absorb cantităţi mari de substanţă pentru a da efecte generale.

Elena Cristea

Cercetări asupra uleiului volatil din Artemisia abrotanum L. Identificarea eucaliptolului

A. Radu, M. Tămaş, Elena Băncilă

Disciplina de botanică farmaceutică, Facultatea de farmacie Cluj,
Institutul de sănătate publică şi cercetări medicale, Filiala Cluj

REZUMAT *S-a studiat din punct de vedere cantitativ şi calitativ, uleiul volatil din Artemisia abrotanum L., cultivată la Cluj. Conţinutul în ulei volatil al frunzelor uscate variază între 1,05—2,10 ml⁰/₀, avînd maxima în luna iulie.*

Prin cromatografia în strat subţire s-au pus în evidenţă 20 de componente între care principala componentă este eucaliptolul, a cărui prezenţă a fost verificată în 24 de sisteme de solvenţi şi cu mai mulţi reactivi de identificare.

Prin cromatografie în faza gazoasă s-a confirmat prezenţa eucaliptolului ca şi component principal în uleiul volatil, alături de alte 28 de componente.

Artemisia abrotanum L. — *Eucaliptol*
Uleiuri volatile — *Cromatografia gazelor*

Artemisia abrotanum, cunoscută sub denumirea de lemnul Domnului, lămîiţă, din familia *Compositae,* este o plantă frecvent cultivată în grădinile de la ţară, ca plantă aromatică, preţuită pentru mirosul său plăcut (1, 2, 5, 14).

Dată fiind importanţa uleiurilor volatile pentru multiplele lor acţiuni biologice, mai cu seamă antimicrobiene şi antifungice, precum şi datorită importanţei mari ce se acordă astăzi substanţelor medicamentoase de origine vegetală, ne-am propus să studiem această plantă în privinţa uleiului volatil, despre care literatura de specialitate dispune de foarte puţine date (3).

Artemisia abrotanum este un arbust cu o tulpină de 30—100 cm (fig. 1) erectă, frunzoasă, paniculat ramificată, puternic mirositoare. Frunzele sînt pubescente pe dos, cele inferioare sînt de două ori penat sectate, cu lacinii înguste, liniare. Antodiile sînt mici, cenuşii, pedicelate, aproape globuloase, nutante şi aşezate în raceme la subsioara unor bractei lungi (17).

Planta este originară din Europa sudică şi Orient, fiind întîlnită astăzi din Asia de sud-est, pînă în Spania şi chiar în America de Nord (5). În Europa centrală, ca şi la noi în ţară planta creşte cultivată prin grădini, ca plantă de ornament sau de cult pe morminte, adeseori, însă creşte şi sălbăticită (14).

Ca plantă medicinală este cunoscută din antichitate, de romani şi greci. În Germania este cunoscută din secolul al IX-X-lea, fiind

recomandată în afecţiuni hepatice, veziculare, insuficienţă respiratorie, ca vermifug, stomahic, diuretic, emenagog, insecticid (5) iar astăzi este recomandat ca agent coleretic (6).

În ceea ce priveşte compoziţia chimică a plantei, avem foarte puţine date, din cauză că planta a fost puţin studiată. Schmershal (9), care a adus contribuţii la studiul cumarinelor din această plantă, citează, pe lîngă acestea, flavonele, acizii polifenolcarboxilici, purine.

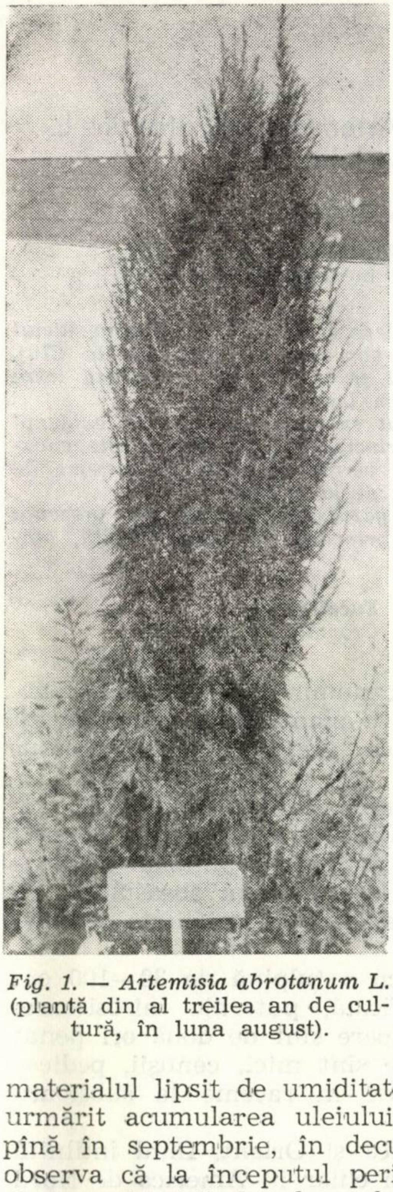


Fig. 1. — Artemisia abrotanum L. (plantă din al treilea an de cultură, în luna august).

Asupra uleiului volatil au fost făcute determinări cantitative, atît pe material proaspăt cît şi pe material uscat, găsindu-se 0,457% ulei volatil la material proaspăt şi 0,4—1,4% în materialul uscat (3). Gill (4) a arătat că cel mai ridicat conţinut în ulei volatil îl are planta înainte de înflorire şi a determinat indicele de refracţie a uleiului volatil (n_D 20 = 1,476). Zerevitinoff (citat de Gildemeister şi Hoffman) a determinat în uleiul volatil derivaţi cu funcţii carbonilice (45,6%) şi alcoolice (18%).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru cercetările noastre am folosit materialul provenit de la *Artemisia abrotanum L.* cultivată în grădina de plante medicinale a Catedrei noastre. Frunzele, recoltate din luna mai pînă în septembrie au fost separate de tulpini, prin strujire şi supuse uscării după normele prevăzute pentru drogurile cu uleiuri volatile.

După ce am studiat structura frunzei şi am determinat localizarea uleiurilor volatile în perii secretori ai frunzei, am extras uleiul volatil folosind aparatul neo-Clevenger (modificat de Otto Moritz) (F. R. VIII). Rezultatele dozărilor cantitative ale uleiului raportate la materialul lipsit de umiditate sînt redate în diagramele din fig. 2. Am urmărit acumularea uleiului volatil în frunze începînd din luna mai pînă în septembrie, în decursul a doi ani : 1970 şi 1971. Se poate observa că la începutul perioadei de vegetaţie frunzele conţin o cantitate mai mică de ulei volatil (luna mai), apoi acesta creşte, atingînd maximul în luna iulie după care descreşte pînă în septembrie. Conţinutul de ulei volatil în frunzele uscate variază de la 1,05 ml% pînă la 2,10 ml%, iar randamentul la uscare al frunzelor a fost de 1 : 4,1 (mai), 1 : 3,01 (iulie) şi 1 : 2,05 (septembrie).

Uleiul volatil de *Artemisia abrotanum L.*, are o culoare galbenă cu miros plăcut, pronunţat de eucaliptol. Indicele de refracţie determinat de noi este de $n_d 20 = 1{,}47921$ (apropiat de cel citat în literatură).

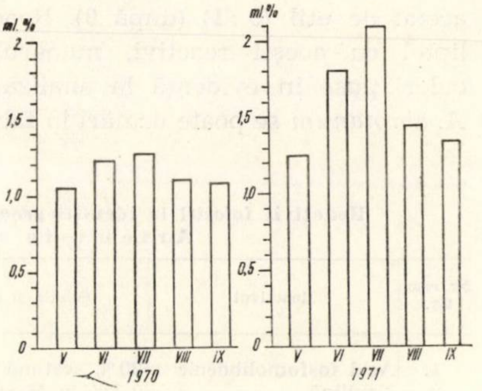


Fig. 2. — Dinamica acumulării uleiului volatil în frunzele de *Artemisia abrotanum L.*, în cursul anilor 1970 şi 1971.

CROMATOGRAFIA PE STRAT SUBŢIRE A ULEIULUI VOLATIL

Deoarece pînă în prezent nu se cunoaşte nici unul din componenţii uleiului volatil din *Artemisia abrotanum L.* (3) ne-am propus să studiem şi din punct de vedere calitativ acest ulei, prin metoda cromatografiei pe strat subţire. În acest scop am luat în studiul uleiul volatil provenit din materialul recoltat în luna iulie care a fost diluat cu benzen (1 : 100) şi a servit ca soluţie de analiză cromatografică.

Bazaţi pe larga răspîndire a eucaliptolului (1,8-cineol) în uleiurile volatile ale speciilor genului *Artemisia* (3) precum şi pe mirosul pronunţat de eucaliptol al uleiului volatil obţinut de noi, am încercat să verificăm prezenţa acestuia în uleiul volatil de *A. abrotanum L.*

Am folosit plăci de sticlă de 20 $\times$ 5 cm pe care am întins un strat de silicagel G (Merck) în grosime de 0,25 mm (după Stahl) şi activate la 110° timp de 1 oră. Pe linia de start am aplicat proba de analizat, în paralel cu o probă martor de eucaliptol (Loba-Austria) soluţie 1% în benzen.

În prima etapă ne-am propus să găsim un sistem de solvenţi potrivit pentru o bună separare a componentelor din uleiul volatil de *A. abrotanum L.* În acest scop am folosit un număr de 24 sisteme de solvenţi (1) unele citate în literatură iar altele folosite pentru prima dată de noi (1). Dintre acestea cele mai potrivite s-au dovedit a fi următoarele : xilol-acetat de etil (9 : 1), hexan-acetat de etil (9 : 1), xilol-acetat de etil (4 : 1), toluol-acetat de etil (4 : 1) şi benzen-eter de petrol-acetat de etil (85 : 12 : 3).

În această etapă am folosit ca reactiv de identificare acidul fosfomolibdenic (10) care este foarte sensibil, dar mai puţin selectiv. În toate cele 24 de sisteme de solvenţi utilizate, am pus în evidenţă eucaliptolul ca pata cea mai mare şi care prezintă aceeaşi valoare Rf cu eucaliptolul din proba martor. Alături de eucaliptol, în uleiul volatil de *A. abrotanum* apar şi alte pete, corespunzătoare unor derivaţi terpenici, cu valoare Rf superioară şi inferioară eucaliptolului.

În a doua etapă am utilizat diferiţi reactivi de identificare pentru uleiurile volatile (10, 11) urmărind culoarea dată de pata eucaliptolului martor, comparativ cu cea a eucaliptolului din uleiul volatil. În toate aceste cazuri am folosit ca sistem de solvenţi, amestecul xilol-acetat de etil (9 : 1) (după 9). Reactivii folosiţi, culoarea dată de eucaliptol cu aceşti reactivi, numărul petelor şi numărul nuanţelor de culori puse în evidenţă la analiza cromatografică a uleiului volatil de *A. abrotanum* se poate urmări în tabelul I.

Tabelul I

Reactivii folosiţi la identificarea componenţilor din uleiul volatil de Artemisia abrotanum L

Nr. reactiv.	Reactivul	Soluţia şi tratament	Numărul de pete	Numărul de culori	Culoarea eucaliptolului
1.	Acid fosfomolibdenic	20% acetonă 110°C, 5′	15	3	Albastru
2.	Vanilină	0,2% în H_2SO_4 110°C, 5′	19	11	Albastru d
3.	Vanilină	2% în H_2SO_4 sol. etanolică 0,5%, 110°,5′	19	12	Albastru-gri
4.	Aldehidă anisică	0,5% în H_2SO_4 110°5′	20	14	Violet
5.	Aldehidă anisică	0,5% în metanol + acid acetic şi 0,5% H_2SO_4, 5′	20	12	Albastru
6.	$SbCl_3$	20% în $CHCl_3$	15	3	Galben-brun
7.	Acid fosfowolframic	10% în etanol 110°, 5′	18	7	Portocaliu brun
8.	Acid silicowolframic	10% în etanol 110°, 5′	18	6	Portocaliu gri
9.	Dinitrofenil-hidrazină	0,3% în etanol cu H_2SO_4, 110°	8	4	—
10.	Clorură de litiu	1% în H_2SO_4, 110°	9	6	Galben
11.	Vanadat de amoniu	5% în etanol, 110°	13	6	Roşu-brun
12.	Clorură de nichel	1% în H_2SO_4, 110°	11	5	Galben
13.	Reactiv EP	0,25%, 110°	15	9	Galben-brun
14.	Sulfat de ceriu	10% în H_2SO_4, 110°	12	7	Brun-violet
15.	Clorură stanoasă	1% în HCl + H_2SO_4	12	8	Galben-brun
16.	Molibdat de sodiu	1% în H_2SO_4	14	8	Oliv-galben
17.	$FeCl_3$	2% în etanol	12	5	Brun-gri
18.	I + IK	1% în Etanol	7	3	Brun
19.	H_2SO_4 + anhidridă acetică	1 : 1 (v/v) 110° 5′	12	4	Galben-brun
20.	I_2 — vapori		—	—	—

De aici se poate constata că unii reactivi sînt foarte sensibili, punînd în evidenţă un mare număr de pete, dar sînt mai puţin selectivi dînd aceeaşi culoare sau nuanţe apropiate pentru diferiţii componenţi pe cînd alţii sînt în acelaşi timp şi sensibili şi selectivi iar alţii sînt puţin selectivi şi puţin sensibili. În toate cazurile, culoarea petei dată de eucaliptolul martor este identică cu cea a eucaliptolului din uleiul volatil studiat.

În fig. 3, prezentăm cromatograma uleiului volatil în cazul cînd am folosit ca reactivi de identificare vanilina şi aldehida anisică. Pe această cale am pus în evidenţă un număr de 20 de pete în uleiul volatil din *A. abrotanum* dintre care principala pată este reprezentată de eucaliptol.

După ce am pus în evidență eucaliptolul în uleiul volatil de *A. abrotanum*, prin cromatografie pe strat subțire am considerat necesară și o analiză a uleiului volatil prin cromatografie în fază gazoasă,

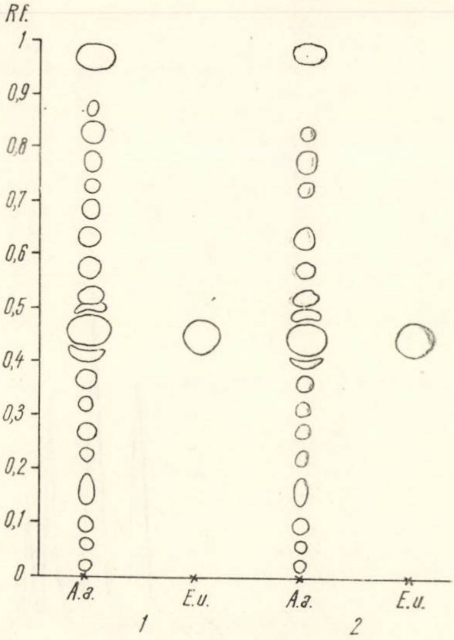


Fig. 3. — Cromatograma în strat subțire a uleiului volatil de *A. abrotanum* L. Sistem de solvenți : xilol-acetat de etil (9 : 1) ; Identificare : vanilină (1) și aldehidă anisică (2). A.a. — ulei volatil de *Artemisia abrotanum* ; Eu — eucaliptol.

care are o putere mai mare de separare și prin care se obțin rezultate mai precise (8).

Am lucrat în următoarele condiții experimentale : Aparat Carlo Erba tip GD ACI ; coloană 2 × 200 cm, diametru interior 2 mm ; faza staționară : 5% silicon SE 30 pe chromosorb W 100—120 mesh ; gaz eluant : azot ; debitul gazului eluant 25 ml/min. ; presiunea gazului : 3 kg/cm^2 ; temperatura coloanei 90 → 170°C, cu programare 10°/min. ; temperatura evaporatorului : 260°C ; temperatura detectorului : 220°C ; cantitatea de ulei injectată : 8,08 μl ; viteza de înregistrare : 11 mm/min. ; atenuare : 10^2 : 16.

Cu substanță etalon am folosit eucaliptol (firma Loba-Austria) pentru care am determinat timpul de retenție în aceleași condiții experimentale.

Din analiza gaz-cromatogramei (fig. 4) se poate observa că maxima cea mai importantă a uleiului volatil de *A. abrotanum* este cea a eucaliptolului, care prezintă același timp de retenție cu eucaliptolul martor, ceea ce demonstrează cu certitudine prezența eucaliptolului ca și component principal al uleiului volatil studiat. Pe lîngă eucaliptol, noi am mai pus în evidență pe această cale, încă alte 28 componente, dintre care am reușit să identificăm α și β-pinenul, linalool, acetat de bornil, borneol, limonen, thujonă, mentol (fig. 4).

CONCLUZII

1. Am studiat uleiul volatil din *Artemisia abrotanum L.* cultivată la Cluj, sub aspect cantitativ şi calitativ.

2. Frunzele uscate conţin între 1,05—2,10 ml% ulei volatil. Cel mai ridicat conţinut de ulei îl au frunzele recoltate în luna iulie.

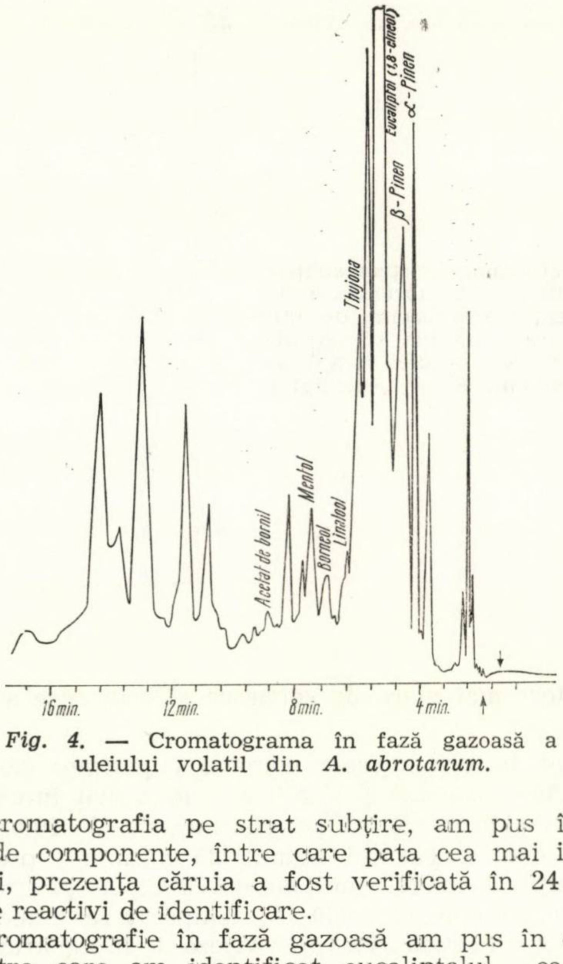


Fig. 4. — Cromatograma în fază gazoasă a uleiului volatil din *A. abrotanum.*

3. Prin cromatografia pe strat subţire, am pus în evidenţă un număr de 20 de componente, între care pata cea mai importantă este a eucaliptolului, prezenţa căruia a fost verificată în 24 de sisteme de solvenţi şi 20 de reactivi de identificare.

4. Prin cromatografie în fază gazoasă am pus în evidenţă 29 de componente între care am identificat eucaliptolul ca şi component principal al uleiului volatil de *A. abrotanum L.*

BIBLIOGRAFIE

1. BĂNCILĂ ELENA — Contribuţii la studiul farmacobotanic al plantei *Artemisia abrotanum L.*, lucrare de diplomă, I.M.F. Cluj, 1971.
2. BORZA AL. — Dicţionar etnobotanic, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1968.
3. GILDEMEISTER E., HOFFMAN FR. — Die Atherischen Ole, Bd. VII, Akademie Verlag, Berlin, 1961, p. 478.
4. GILL ST. — *Farmacija Polska,* 1955, *11* (în Miltizer Ber, 1961, p. 10).
5. MADAUS G. — Lehrbuch der Biologischen Heilmittel, Bd. I.G. Thieme Verl. Leipzig, 1938.

6. NIESCHULTZ O., SCHMERSHAL P. — *Arzneimittel Forsch.*, 1968, *18*, 10, 1 330—36.
7. POPESCU H. — Teză de doctorat, I.M.F. Cluj, 1971.
8. PIRINGER O., TATARU E. — Cromatografia în fază gazoasă, Ed. tehnică, Bucureşti, 1969.
9. SCHMERSHAL P. — *Planta med.*, 1966 *14*, 2, 179—183.
10. STAHL E. — Dunnschicht Cromatographie, Ed. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1967.
11. VAGUJFALVI P., TYIHAK E. — *Herba Hungarica*, 1963, *2*, 3, 361—369.
12. WEISS R. F. — Lehrbuch der Phytoterapie, Hippocrates Verlag, Stuttgart, 1960, p. 96.
13. * * * — Farmacopeea Română, Ed. a VIII-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.
14. * * * — Flora R.P.R., vol. IX, Ed. Academiei R.P.R., Bucureşti, 1964.

Articol intrat în redacţie la 14.III.1972.

Indicele de clasificare : 615.32 Artemisia

RÉSUMÉ

A. Radu, M. Tămaş, Elena Băncilă — RECHERCHES SUR L'HUILE VOLATILE PROVENANT DE L'*ARTEMISIA ABROTANUM L.* IDENTIFICATION DE L'EUCALYPTOL

On a étudié, du point de vue quantitatif et qualitatif, l'huile volatile provenant de la plante *Artemisia abrotanum L.*, cultivée à Cluj.

La teneur en huile volatile des feuilles sèches varie entre 1,05 et 2,10 ml%, étant maxima au mois de juillet.

Par chromatographie en couche mince on a mis en évidence 20 composantes parmi lesquelles la principale composante en est l'eucalyptol, dont la présence a été vérifiée dans 24 systèmes de solvants et avec plusieurs réactifs d'identification.

Par chromatographie dans la phase gazeuse on a confirmé la présence de l'eucalyptol en tant que composante principale dans l'huile volatile, à côté de 20 autres composantes.

ZUSAMMENFASSUNG

A. Radu, M. Tămaş, Elena Băncilă — FORSCHUNGEN ÜBER DAS VERFLÜCHTIGENDE OL AUS *ARTEMISIA ABROTANUM L.* DIE IDENTIFIZIERUNG DES EUKALYPTHOLS

Man untersuchte die Menge und Qualität des verflüchtigenden Öls aus *Artemisia abrotanum* L. das in Cluj gezüchtet wurde.

Der Inhalt des verflüchtigenden Öls schwankte in den trockenen Blättern zwischen 1,05 und 2,10 ml%, wobei im Juli ein Maximum vermerkt wurde.

Durch Dünnschichtchromatographie konnte man 20 Komponente zeigen deren Anwesenheit durch 24 Lösungssysteme und mit mehreren Reaktiven zur Identifizierung bewiesen wurde.

Durch die Chromatographie in der gasförmigen Phase bestätigte man das Vorhandensein des Eukalyptols als wichtigsten Bestandteile neben anderen 28 im verflüchtigenden Öl.

SUMMARY

A. Radu, M. Tămaş, Elena Băncilă — STUDIES ON THE VOLATILE OIL FROM *ARTEMISIA ABROTANUM L.* IDENTIFICATION OF EUCALYPTOL

A quantitative and qualitative study was performed of the volatile oil obtained from *Artemisia abrotanum L.* cultivated in Cluj. The content in volatile oil of dried leaves varied between 1.05 and 2.10 ml% with a maximum in the month of July. By thin-layer chromatography 20 components could be evidenced of which the main one is eucalyptol the presence of which was checked in 24 solvent systems with several identification reagents.

By gas chromatography the presence was confirmed of eucalyptol as a major component of the volatile oil together with other 28 components.

РЕЗЮМЕ

А. Раду, М. Тамаш, Елена Банчилэ — ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕТУЧЕГО МАСЛА, СОДЕРЖАЩЕГОСЯ В *ARTEMISIA ABROTANUM L.* ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЭВКАЛИПТОЛА

Авторы подвергли качественному и количественному исследованию летучее масло, содержащееся в растении *Artemisia abrotanum L.* культивированном в Клуже.

Содержание летучего масла в сухих листьях варьировало от 1,05—2,10 мл % с максимальным содержанием в июле месяце.

При помощи тонкослойной хроматографии были выявлены 20 компонентов, из которых главным оказался эвкалиптол, присутствие которого было проверено в 24 системах растворителей с большим количеством реактивов для идентификации.

При помощи газовой хроматографии было подтверждено наличие эвкалиптола в качестве главного компонента летучего масла наряду с другими 28 компонентами.

Cercetări privind determinarea azotului total, a proteinei brute și a acizilor aminați din alga *Scenedesmus acutus* (Meyen) chod

Viorica Aruștei, Elena Persecă, S. Pop

Disciplina de farmacodinamie I.M.F. Cluj, Disciplina de Fitopatologie, Institutul agronomic Dr. P. Groza Cluj

REZUMAT *În această lucrare, autorii au efectuat cercetări cu privire la conținutul total, a proteinei brute și a acizilor aminați din alga verde Scenedesmus acutus (Meyen) chod, cultivată în condiții de laborator în două medii minerale lichide: Benecke (modificat după Peterfi) și Knop-Pringsheim (1946), medii ce se diferențiază prin cantitatea de azot pe care o conțin.*

Rezultatele cercetărilor indică faptul că, condițiile de cultură ale algei Scenedesmus, influențează conținutul în azot total și valoarea proteinei brute din pulberea de algă. Cercetările privind acizii aminați din aceeași pulbere de algă, au relevat prezența a 17 acizi aminați liberi și proteici, ultimii aflîndu-se în cantitate mai mare; pentru cele două medii de cultură se observă diferențe cantitative ale acizilor aminați: mediul Knop-Pringsheim (1946) care conține o cantitate mai mare de azot, conduce la valori mai ridicate ale acizilor aminați din pulberea de algă. Se relevă cantitatea foarte mică a acizilor aminați ce conțin sulf în moleculă pentru pulberea provenită din ambele medii de cultură.

Conținutul ridicat al acizilor aminați liberi și proteici din Scenedesmus acutus, mărește importanța pe care o prezintă valorificarea acesteia ca sursă de proteine în hrana animalelor și a oamenilor, precum și extragerea lor în stare pură și condiționarea ca medicament.

Azot *Scenedesmus acutus chod*
Acizi aminați *Alge*

Problema cultivării dirijate a algelor verzi monocelulare — în rîndul cărora se încadrează și *Scenedesmus acutus* — în vederea utilizării lor ca hrană pe baza conținutului bogat în proteine este deosebit de actuală. Proporția proteinelor în algele verzi în condiții de cultură, este circa 50% (11, 14, 17), stabilindu-se că, conținutul în azot total determină proporția proteinelor (8). La aceasta Spoehr H.A. și Milner H. W. (31) adaugă faptul că, compoziția chimică a algelor verzi monocelulare în general, este dependentă de mediul de cultură și în special de compoziția în azot a acestuia, sub formă de ion NH_4 sau NO_3^-.

Algele verzi monocelulare se caracterizează printr-o valoare biologică ridicată, ce se datorește conținutului înalt de acizi aminați esențiali, care rămîne constant în tot timpul ciclului de viață al acestora (5), fapt ce ar putea contribui la mărirea cantitativă a unor acizi aminați esențiali din dieta animalelor și a oamenilor (1).

Ținînd seama de complexitatea problemelor care se ridică în funcție de natura algei și de condițiile în care se cultivă, în lucrarea pe care o prezentăm, ne-am propus determinarea conținutului în azot total și în acizi aminați liberi și proteici ai pulberii de *Scenedesmus acutus*, cultivată în condiții de laborator.

MATERIAL ȘI METODĂ

În vederea determinării valorii azotului total, s-a utilizat pulbere uscată de *Scenedesmus acutus* provenită din medii de cultură diferite: mediul Bemecke (modificat după Peterfi St.) și mediul Knop-Pringsheim (1946), vîrsta culturilor fiind de 6 săptămîni în ambele cazuri. Azotul total s-a dozat după micrometoda Kjeldahl (18); rezultatele sînt redate în tabelul I, în care sînt trecute și valorile proteinei brute (N $\times$ 6,25) pentru pulberea de *Scenedesmus* cultivată în cele două medii de cultură.

După cum rezultă din analiza datelor tabelului I, conținutul în azot total, respectiv valoarea proteinei brute, prezintă diferențe în cele două medii de cultură utilizate. Se semnalează valori mai scăzute pentru azotul total, cît și pentru proteina brută în cazul pulberii de algă ce

Tabelul I

Valoarea azotului total și a proteinei brute din pulberea de Scenedesmus acutus

Nr. crt.	Cantitatea de pulbere luată în lucru	mg azot total/ 100 g algă uscată	Proteina brută (N × 6,25)	Mediul de cultură utilizat
1.	0,0589	3,527	22,0437	Benecke (modificat după Peterfi)
2.	0,0584	3,498	21,8625	
3.	0,0572	3,424	21,4000	,,
4.	0,0570	3,4140	21,3375	,,
5.	0,0568	3,401	21,2562	,,
6.	0,0562	3,366	21,0375	,,
7.	0,0550	3,294	20,5875	,,
8.	0,0547	3,274	20,4625	,,
9.	0,0541	3,241	20,2562	,,
10.	0,0536	3,211	20,0687	,,
11.	0,0539	3,168	19,8000	,,
Media	0,0559	3,34709	20,9193	
1.	0,0580	6,320	39,500	Knop-Pringsheim (1946)
2.	0,0570	6,211	38,8187	
3.	0,0564	6,143	37,3937	,,
4.	0,0561	6,113	38,2062	,,
5.	0,0555	6,045	37,7812	,,
6.	0,0547	5,960	37,2500	,,
7.	0,0540	5,884	36,7750	,,
8.	0,0532	5,796	36,2250	,,
9.	0,0526	5,730	35,8125	,,
10.	0,0520	5,664	34,8000	,,
11.	0,0515	5,436	33,9750	,,
Media	0,0546	5,9365	37,1031	

provine din mediul de cultură Benecke (modificat după Peterfi), mediu ce prezintă o cantitate de NO_3^- mai scăzută în raport cu mediul Knop-Pringsheim (1946).

Rezultatele sînt în concordanţă cu datele literaturii (19) care arată că, în cazul pulberii de Chlorella există o variaţie a conţinutului de azot total cuprinsă între 1,4—9,3%, în funcţie de condiţiile de cultură. În cazul determinărilor ce le-am efectuat, s-a stabilit un conţinut de 3,3470 mg N total/100 g pulbere uscată de *Scenedesmus*, provenită din mediul de cultură Benecke şi 5,9365 mg N total/100 g pulbere uscată din mediul de cultură Knop-Pringsheim (1946). Proteina brută (N $\times$ 6,25) indică valoarea de 20,9193% greutate uscată pentru mediul Benecke şi valori mai ridicate — respectiv 37,1031% — în cazul pulberii de *Scenedesmus* cultivat în mediul Knop-Pringsheim (1946). Valorile proteinei brute din alge sînt date de către literatură, ele variind foarte mult de la o specie de algă la alta, iar în cadrul aceleiaşi specii în funcţie de condiţiile de cultură. Burlew J. (2) menţionează în cazul algei *Chlorella pyrenoidosa* (pulbere uscată), un conţinut mediu de 50% proteină brută, asemănător cu conţinutul acesteia de 60% din făina de peşte, 48% din drojdia de bere uscată, 44% în făina de soia şi 36% în laptele smîntînit. Powell C. R. (25) relatează cantitatea de 59% proteină pentru amestecul de *Scenedesmus* şi *Chlorella*, acesta prezentînd o valoare calorică de 5,5 Kcal/g.

SEPARAREA ŞI IDENTIFICAREA ACIZILOR AMINAŢI DIN PULBEREA DE SCENEDESMUS ACUTUS

Material şi metodă

Pentru separarea şi identificarea acizilor aminaţi liberi şi a acizilor aminaţi proteici, ca material s-a utilizat pulberea de *Scenedesmus*, alga fiind cultivată în mediul de cultură Benecke (modificat după Peterfi) şi în mediul Knop-Pringsheim (1946), vîrsta culturilor fiind de 6 săptămîni. Cantitatea de algă luată în lucru a fost de 0,500 g pentru fiecare probă.

Extracţia şi separarea acizilor aminaţi, s-a efectuat după metodele cromatografiei pe hîrtie indicate în literatură (12, 13, 16, 21, 24, 34). Cantităţile de extract folosite, au fost de 0,05 ml pentru cromatogramele unidimensionale şi 0,10 ml pentru cromatogramele bidimensionale. Ca soluţii de migrare s-au utilizat pentru cromatogramele unidimensionale, un amestec de n-butanol-acid acetic — apă distilată, în proporţie de 110 : 30 : 110, iar pentru cele bidimensionale, la prima migrare s-a folosit amestecul anterior menţionat, iar pentru a doua migrare, o soluţie fenolică saturată cu apă. Revelarea s-a efectuat cu o soluţie alcoolică de ninhidrină 0,2 g%. Aprecierile variaţiilor cantitative şi calitative s-au efectuat după mărimea şi intensitatea culorii specifice fiecărui acid aminat comparativ cu standardul. Acizii aminaţi proteici s-au determinat după hidroliză cu HCl 6N, 24 ore la baie cu reflux, în fiole închise. Cromatografierea s-a efectuat în aceleaşi condiţii ca şi la acizii aminaţi liberi.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Analiza cromatogramelor unidimensionale ale acizilor aminaţi liberi din pulberea de *Scenedesmus* provenită din mediul de cultură Knop-Pringsheim (1946), indică prezenţa a 11 spoturi de acizi aminaţi,

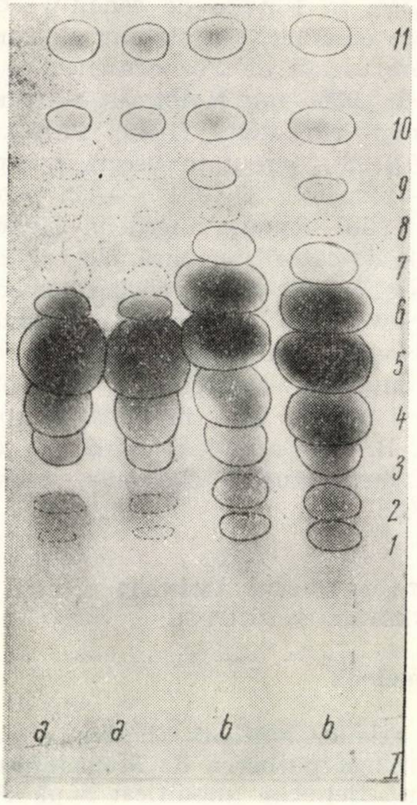


Fig. 1

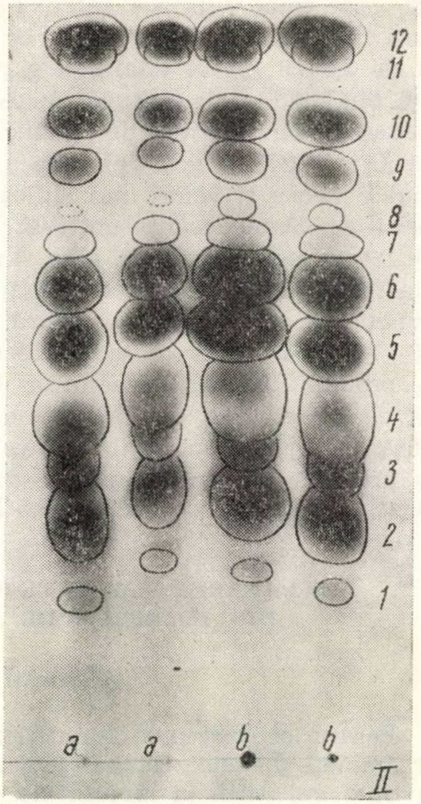


Fig. 2

Fig. 1. — Cromatograma unidimensională a acizilor aminaţi liberi din pulberea de *Scenedesmus acutus* cultivat în mediul Knop-Pringsheim (1946) ; (a,a = 0,05 ml ; b,b = 0,10 ml).

Legenda : 1 = histidină, 2 = lizină, 3 = asparagină, 4 = serină + glicină, 5 = acid glutamic + treonină, 6 = alanină, 7 = prolină, 8 = acid gamma aminobutiric, 9 = metionină, 10 = valină, 11 = fenil-alanină + leucină.

Fig. 2. — Cromatograma unidimensională a acizilor aminaţi proteici din pulberea de *Scenedesmus acutus* cultivat în mediul Knop-Pringsheim (1946) (a,a = 0,05 ml ; b,b = 0,10 ml).

Legenda : 1 = histidină + lizină, 2 = arginină, 3 = asparagină, 4 = serină + glicină. 5 = acid glutamic + treonină, 6 = alanină, 7 = prolină, 8 = acid gamma aminobutiric, 9 = metionină, 10 = valină, 11 = fenil-alanină, 12 = leucină.

atît în cazul folosirii cantităţii de 0,05 ml extract, cît şi în cazul dublării acestei cantităţi (fig. 1). Acizii aminaţi liberi din pulberea de *Scenedesmus* evidenţiaţi pe cromatograma unidimensională au fost : histidină, lizină, asparagină, serină + glicină, acid glutamic + treonină, alanină, prolină, acid gamma amino-butiric, metionină, valină,

fenil-alanină + leucină, cantitatea lor diferind de la un acid aminat la altul.

Analiza cromatogramei unidimensionale a acizilor aminaţi proteici (fig. 2), indică un tablou calitativ foarte asemănător cu cel al acizilor aminaţi liberi din aceeaşi pulbere de algă, cantităţile lor fiind

Fig. 3. A. — Cromatograma bidimensională a acizilor aminaţi liberi din pulberea de *Scenedesmus acutus* cultivat în mediul Knop-Pringsheim (1946). Legenda : 1 = acid aspartic, 2 = acid glutamic, 3 = serină, 4 = glicină, 5 = asparagină, 6 = treonină, 7 = alanină, 8 = histidină, 9 = arginină, 10 = spot neidentificat, 12 = sport neidentificat, 13 = prolină, 14 = metionină, 15 = valină, 16 = tirozină, 17 = fenil-alanină + leucină.

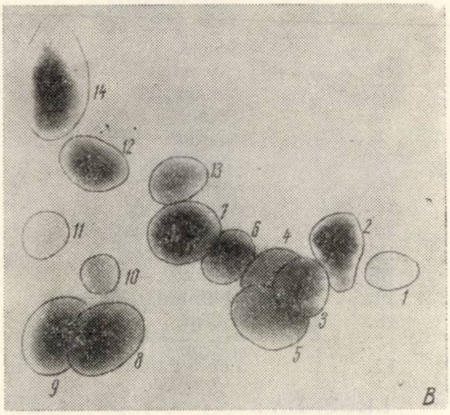


Fig. 3. B. — Cromatograma bidimensională a acizilor aminaţi proteici din pulberea de *Scenedesmus* cultivat în mediul de cultură Knop-Pringsheim (1946).
Legenda : 1 = acid aspartic, 2 = acid glutamic, 3 = serină, 4 = glicină, 5 = asparagină, 6 = treonină, 7 = alanină, 8 = histidină + lizină, 9 = arginină, 10 = neidentificat, 11 = prolină, 12 = metionină + valină, 13 = tirozină, 14 = fenil-alanină + leucină.

însă mult mai mari. Deosebirile mai semnificative în acest caz s-au constatat la nivelul acidului glutamic, alaninei, histidinei, lizinei, argininei, treoninei şi fenil-alaninei. Diferenţele constatate apar mai pregnante pe cromatogramele bidimensionale din aceleaşi extracte, din care rezultă că această algă conţine un număr mare de acizi aminaţi în cantităţi diferite (tabelul II ; fig. 3 a şi b).

Separat s-au efectuat determinări ale acizilor aminaţi proteici din pulberea de *Scenedesmus acutus* provenită din mediul de cultură Benecke (modificat după Peterfi) şi din mediul de cultură Knop-Pringsheim (1946), evaluarea cantitativă făcîndu-se după eluarea spoturilor cu metanol concentrat şi citire la fotocolorimetrul FEK. Analiza cromatogramelor unidimensionale rezultate din aceste extracte, ne indică evidente asemănări din punct de vedere calitativ dependent de mediul de cultură, dar şi unele deosebiri cantitative datorită acestora. În tabelul III este redat conţinutul în acizi aminaţi proteici ai pulberii de *Scenedesmus acutus*.

Din analiza datelor tabelului III rezultă că, pulberea de *Scenedesmus* ce provine din mediul de cultură Knop-Pringsheim ce conţine 1 g NO_3K/l şi 0,10 g $(NO_3)_2Ca$/l, prezintă după hidroliza proteinelor cu conţinut mai ridicat de acizi aminaţi faţă de pulberea de algă provenită din mediul Benecke, cu un conţinut total de 0,12 g $(NO_3)_2Ca$/l.

Tabelul II

Tabelul comparativ al acizilor aminați liberi și proteici din pulberea de *Scenedesmus acutus* **provenită din mediul de cultură Knop-Pringsheim (1946)**

Nr. crt.	Denumirea acidului aminat	Acizi aminați liberi	Acizi aminați proteici
1.	Acid aspartic	+	++
2.	Acid glutamic	+++	+++
3.	Serină	+	++
4.	Glicină	+	+
5.	Asparagină	+	+++
6.	Treonină	±	++
7.	Alanină	+++	+++
8.	Histidină	+	+++
9.	Lizină	(+)	+++
10.	Arginină	±	+++
11.	Neidentificat	(+)	—
12.	Neidentificat	±	—
13.	Prolină	±	++
14.	Metionină	++	++
15.	Valină	+	++
16.	Tirozină	(+)	+
17.	Fenil-alanină + leucină	+	+++

LEGENDA:
+++ = foarte intens colorat
++ = intens colorat
+ = mediu colorat
± = slab colorat
(+) = foarte slab colorat
— = neidentificat

Tabelul III

Denumirea acidului aminat	mg acid aminat/100 g pulbere uscată de algă	
	mediul Knop-Pringsheim	mediul Benecke (modificat)
Cisteină	75	25
Histidină	315	175
Lizină	550	410
Asparagină	2 975	2 187
Serină + glicină	3 300	2 662
Acid glutamic + treonină	3 062	2 750
Alanină	175	100
Metionină + valină	1 087	875
Fenil-alanină	300	175
Leucină	1 900	1 600

Pentru ambele medii de cultură se relevă conținutul ridicat de asparagină, serină + glicină, acid glutamic + treonină, valină, leucină, acești acizi aminați prezentînd valori apropiate de cele relatate de unii autori (5) pentru *Scenedesmus*. Dintre acizii aminați cu sulf, apare o cantitate foarte mică de cisteină (75 mg/100 g pulbere provenită din mediul Knop-Pringsheim — 1946 — și 25 mg/100 g pulbere din mediul Benecke modificat după Peterfi). Numeroși autori (6, 9, 29, 32) au relatat despre conținutul diferitelor alge în acizi aminați, indicînd un nivel scăzut al acizilor aminați cu sulf, deși cantitatea majorității acizilor aminați esențiali a apărut corespunzătoare. Hrdlioka J. și colab. (14) menționează că valoarea nutritivă a proteinelor de alge este micșorată datorită conținutului scăzut în acizi aminați sulfurați (metionină și cisteină).

Din analiza cromatogramelor efectuate, rezultă că, pulberea de *Scenedesmus* conţine acizi aminaţi atît esenţiali, pentru regnul animal : fenil-alanină, leucină, lizină, treonină, valină, cît şi semi-esenţiali : acid glutamic, cisteină (cantităţi foarte mici). Din cadrul acizilor aminaţi semi-esenţiali, tirozina şi prolina sînt în cantităţi foarte mici.

Cercetările lui Jaaska V. (15) cu privire la conţinutul în acizi aminaţi ai algei *Scenedesmus,* au evidenţiat aceiaşi acizi aminaţi, menţionînd că algele cultivate pe medii de cultură ce au conţinut ca sursă de azot uree şi $CO_3(NH_4)_2$, au prezentat valori mai ridicate ale azotului total şi ale argininei, în raport cu algele ce au fost cultivate în medii cu NO_3K. Cercetările lui Salăgeanu N. şi colab. (28) asupra acizilor aminaţi din alga verde *Chlamydomonas intermedia* şi alga albastră *Oscilatoria amoena,* au evidenţiat prezenţa aceloraşi acizi aminaţi. Din studiul datelor literaturii, relative la acizii aminaţi din proteinele algelor (9, 10, 26, 27, 28, 33) comparativ cu cei din plantele superioare (7), rezultă că, între acestea sînt foarte multe deosebiri calitative şi cantitative. Făcînd o comparaţie cu acizii aminaţi din alte plante inferioare, cercetările lui Seelkoof C. şi colab. (30), arată că, în ciupercile comestibile se află toţi acizii aminaţi importanţi ai proteinelor.

Acizii aminaţi din alge pot creşte prin adăugarea în mediul de cultură a ionilor de NO_3^- sau a ureii (3) ; importanţa substanţelor azotate în metabolismul proteic al plantelor superioare atacate de paraziţi sau numai în cel al agenţilor patogeni este relatată de numeroşi cercetători (22, 23, 24, 20).

CONCLUZII

Din cercetările efectuate de noi, rezultă următoarele :

1. Condiţiile de cultură ale algei *Scenedesmus acutus,* influenţează conţinutul în azot total şi valoarea proteinei brute din pulberea acesteia.

2. S-a constatat dependenţa valorii azotului total şi a proteinei brute din pulberea de algă, de cantitatea de azot furnizată de sursă, în acest caz azotul din NO_3^- pentru ambele medii utilizate la cultura algei.

3. Cercetările privind acizii aminaţi din pulberea de *Scenedesmus acutus,* relevă prezenţa unui număr de 17 acizi aminaţi liberi şi proteici, ultimii aflîndu-se în cantitate mult mai mare.

4. Nu s-au semnalat diferenţe calitative în ceea ce priveşte natura acizilor aminaţi din pulberea de *Scenedesmus acutus* din cele două medii de cultură : Knop-Pringsheim (1946) şi Benecke (modificat după Peterffi) ; în cazul primului mediu, valorile acizilor aminaţi au fost mai ridicate, fapt ce atrage atenţia asupra mediului nutritiv care se preferă în aceste condiţii.

5. Natura şi cantitatea sursei de azot din mediul de cultură, influenţează compoziţia chimică a pulberii de *Scenedesmus* — în acest caz conţinutul cantitativ în acizi aminaţi.

6. Prin determinările efectuate, s-a constatat în cazul pulberii de *Scenedesmus* provenită din ambele medii de cultură, prezenţa în cantităţi foarte mici a acizilor aminaţi ce conţin sulf în moleculă.

7. Conţinutul ridicat al acizilor aminaţi liberi şi proteici din alga *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod. măreşte importanţa pe care o prezintă valorificarea acesteia ca sursă de proteine în hrana animalelor şi a oamenilor, precum şi extragerea lor în stare pură şi condiţionarea ca medicament.

BIBLIOGRAFIE

1. ALTSCHULL A. M. — *Science*, 1967, 158, 3 798.
2. BURLEW J. — Algal Culture from Laboratory to Pilot Plant, Carnegie Institution of Washington, Publ. 600, Washington, 1953.
3. CHAMPIGNY M. L. — *J. Rechers. C.N.R.S. Lab. Bellevue, Paris*, 1957, 8, 72—76.
4. DEVENYI T., GERGELY J. — Analitische Methoden zur Untersuchung von Aminosäuren, Peptiden u. Proteinen, Akademiai Kiado, Budapest, 1968.
5. DINU M., BLAZENA VILCU — *Natura*, seria Biologie, 1968, 4, 13—20.
6. ENY D. M. — *J. Bact.*, 1959, 58, 269.
7. FLORENZANO G. — Moderni procesi microbiologici e biochimici nel campo della industrie Agrarie, Artigrafice Il Tarchio, Firenze, 1959.
8. FODOR G. Y., RACZ G. — *Rev. med. (Tg. Mureş)*, 1962, 8, 1, 76—84.
9. FOWDEN L. — *Biochem. J.*, 1952, 52, 310—313.
10. FOWDEN L. — *Ann. Bot.*, 1954, 18, 257—266.
11. FUKADA T., HOSHINO M., ENDO H., MUTAI M., SHITOTA M. — *Appl. Microbiol.*, 1968, *16*, 11, 1 809—1 810.
12. HAIS I. M., MACEK K. — Cromatografia pe hîrtie, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1960.
13. HELLMANN H. — Papiercromatographie. În Paech K., Tracey M. V. : Moderne Methoden der Pflanzenanalyse. Bd. I, Ed. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1956.
14. HRDLICKA J., PRIBIL S. — *Sb. Vys. Sk. Chem. Technol. Praze, Potravin Technol.*, 1966, 13, 31—41.
15. JAASKA V. — Eesti NSV Teaduste Akad., Toimetised, Biol. Seer., 1965, 14, 2, p. 175—9 ; cf. C.A. 1965, 63, 13, 18, 708 b.
16. LINSKENSH E. — Papiercromatographie in der Botanik, Ed. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.
17. LUBITZ J. A. — *J. Food Sci.*, 1963, *28*, 2, 229—252.
18. MANTA I., CIPLEA AL. — Metodele laboratorului clinic, Ed. Cartea Românească, Cluj, 1947.
19. MILNER H. W. — Algal Culture from Laboratory to Pilot Plant. Ed. J. S. Burlew. Carnegie Institution of Washington, publ. 600, Washington, 1953.
20. PALL OLGA, PERSECA ELENA — *Notulae Botanicae Clujensis*, 1967, 167—171.
21. PERSECA T., MARINA-ROŞCA ANA — Studia Universitatis Babeş-Bolyai, ser. Biol. Cluj, 1966, I, 137—142.
22. PERSECA ELENA, BOBEŞ I. — *Notulae Botanicae Clujensis*, 1967, 173—178.
23. PERSECA ELENA — *Notulae Botanicae Clujensis*, 1966.
24. PERSECA ELENA — Cercetări privind biologia ciupercii Sorosporium Holci-Sorghi (riv.) Moesz. F. Zeae (Pass) Savul. şi interacţiunea plantă-parazit, Teză de doctorat, Univ. Babeş-Bolyiai, Cluj, 1969.
25. POWELL C. R., NEVELS ELISABETH, McDOWEL M. E. — *J. Nutr.*, 1961, 75, 7.
26. SĂLĂGEANU N. — *Rev. Roum. de Biol. Ser. de Bot.*, 1966, 11, 6, p. 421—424.
27. SĂLĂGEANU N. — *Rev. Roum. de Biol. Ser. de Bot.*, 1967, 12, 1, p. 81—94.
28. SĂLĂGEANU N., FABIAN-GALAN GEORGETA — *Stud. Cercet. Biol.*, ser. Bot., 1968, 20, 2, 141—142.
29. SCHIELER J., McLURE L. E., DUNN M. S. — *Food. Res.*, 1953, 18, 337.
30. SEELKOOF C., SCHUSTER H. — *Z. Lehensmitt. Untersuch.*, 1957, *166*, 3, 177—187.
31. SPOEHR H. A., MILNER H. W. — *Plant. Physiol.*, 1949, 24, 121.
32. STEWARD F. C. — *Ann. Bot.*, 1963, *24*, 108, 91—92.
33. ŞERBĂNESCU E. — *Rev. Roum. de Biol. Ser. de Bot.*, 1971, *16*, 6, 429—431.

Articol intrat în redacţie la 17.VI.1973.

Indicele de clasificare : 582.263:547.96

RÉSUMÉ

Viorica Aruştei, Elena Persecă, S. Pop — RECHERCHES CONCERNANT LA DÉTERMINATION DE L'AZOTE TOTAL, DE LA PROTÉINE BRUTE ET DES ACIDES AMINÉS PROVENANT DE L'ALGUE *SCENEDESMUS ACUTUS* (MEYEN) CHOD

Dans ce travail, les auteurs ont effectué des recherches concernant la teneur totale en protéine brute et acides aminés de l'algue verte *Scenedesmus acutus (Meyen) Chod*, cultivée en conditions de laboratoire dans deux milieux minéraux liquides : de Benecke (modifié selon Peterfi) et de Knop-Prigsheim (1946), milieux qui se différencient par la quantité d'azote qu'ils contiennent.

Les résultats des recherches indiquent que les conditions de culture de l'algue *Scenedesmus* exercent une influence sur la teneur en azote total et sur la valeur de la protéine brute contenue dans la poudre d'algue. Les recherches concernant les acides aminés qui se trouvent dans la même poudre d'algue, ont relevé la présence de 17 acides aminés libres et protéiques, les derniers s'y trouvant en quantité plus grande ; pour les deux milieux de culture on observe des différences quantitatives des acides aminés : le milieu de Knop-Pringsheim (1946) qui contient une quantité plus grande d'azote, conduit à des valeurs plus élevées des acides aminés provenant de la poudre d'algue. On relève la très petite quantité d'acides aminés qui contiennent du souffre dans la molécule caractérisant la poudre qui provient des deux milieux de culture.

La teneur élevée en acides aminés libres et protéiques du *Scenedesmus acutus,* augmente l'importance que présente la mise en valeur de cette dernière en tant que source de protéines dans la nourriture des animaux et des hommes, ainsi que leur extraction à l'état pur et le conditionnement comme médicament.

ZUSAMMENFASSUNG

Viorica Aruştei, Elena Persecă, S. Pop — FORSCHUNGEN HINSICHTLICH DER BESTIMMUNG DES GESAMTEN STICKSTOFFES, DES ROHPROTEINS UND DER AMINOSÄUREN AUS DER ALGE *SCENEDESMUS ACUTUS* (MEYEN) CHOD

Die Forschungen dieser Arbeit betreffen den Gesamtwert des Stickstoffes, des Rohproteins und der Aminosäuren aus der grünen Alge *Scenedesmus acutus (Meyen) Chod* die im Laboratorium auf zwei flüssigen Mineralnährboden gezüchtet wurde: Benecke (verändert nach Peterfi) und Knop-Pringsheim (1946) welche sich durch ihre Stickstoffmenge unterscheiden.

Die Forschungsergebnisse zeigen, dass die Züchtungsbedingungen der Alge *Scenedesmus* den Gehalt des gesamten Stickstoffes und den Wert des Rohproteins im Algenpulver beeinflussen. Die Forschungen hinsichtlich der Aminosäuren aus dem gleichen Algenpulver zeigten das Vorhandensein von 17 freien und proteingebundenen Aminosäuren, wobei sich letztere in grösseren Mengen fanden; für die beiden Züchtungsnährboden beobachtete man mengenmässige Unterschiede bezüglich der Aminosäuren. Der Knop-Pringsheim Nährboden (1946) welcher eine grosse Stickstoffmenge enthielt führte zu höheren Werten der Aminosäuren im Algenpulver. Man vermerkte ausserdem eine äusserst geringe Menge der schwefelhaltigen Aminosäuren im Algenpulver aus beiden Züchtungsmedien.

Die grosse Menge der freien und proteingebundenen Aminosäuren aus *Scenedesmus acutus* zeigte die Bedeutung die die Verwertung dieser Proteinquelle für die Nahrung der Tiere und Menschen haben kann, sowie die Wichtigkeit der Extraktion im reinen Zustand für Medikamente.

SUMMARY

Viorica Aruştei, Elena Persecă, S. Pop — STUDIES CONCERNING THE DETERMINATION OF TOTAL NITROGEN, OF PROTEIN AND OF AMINOACIDS *SCENEDESMUS ACUTUS* (MEYEN) CHOD

In the present study the authors have investigated the total contents, the total protein and the aminoacids from the green algae *Scenedesmus acutus*

(*Meyen*) Chod. cultivated in laboratory conditions in two fluid mineral media: the Benecke media (modified according to Peterfi) and the Knop-Pringsheim media (1946). These two media differ from each other by the amount of the nitrogen contained.

The results of the studies indicated the fact that the culture conditions of *Scenedesmus* influence the total nitrogen content and the value of the total protein of the algae powder. The studies concerning the aminoacids contained in the same powder revealed the presence of 17 free aminoacids and of aminoacids within the molecule of proteins (these last in larger amounts). Quantitative differences were noted for the two culture media with respect to aminoacids. The Knop-Pringsheim medium which includes a higher amount of nitrogen allows to obtain higher values of aminoacids in the algae powder. The authors stress the very small amounts of sulphur-containing aminoacids in relation to the amount of powder obtained from both culture media.

The high contents of free aminoacids and of protein aminoacid form *Scenedesmus* acutus increases its importance for the valorification of this source of proteins in the food of both cattle and humans, as well as the extraction in a purified state and conditioning as a drug.

РЕЗЮМЕ

Виорика Арущтей, Елена Персека, С. Поп — ИССЛЕДОВАНИЯ В СВЯЗИ С КОЛИЧЕСТВЕННЫМ ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ОБЩЕГО АЗОТА, НЕОЧИЩЕННОГО ПРОТЕИНА И АМИНОВЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В ВОДОРОСЛИ *SCENDESMUS ACUTUS (MEYEN) CHOD*

Авторы исследовали общее содержание азота неочищенного протеина и аминовых кислот в зеленой водоросли *Scendesmus acutus (Meyen) Chod* культивированной в лабораторных условиях в двух жидких минеральных питательных средах: Бенеке (видо измененная по Петерфи) и Кноп — Прингсейм (1946); эти среды отличаются одна от другой содержанием азота.

Полученные результаты указали, что условия культивирования водоросли, *Scendesmus acutus* влияют на содержание общего азота и на показатель неочищенного протеина, содержащихся в порошке водоросли. Исследование аминовых кислот, содержащихся в том же порошке водоросли указали на наличие 17 аминовых свободных протеиновых кислот, причем протеиновые кислоты оказались в большем количестве. В обеих питательных средах были отмечены различия, касающиеся количества аминовых кислот: среда Кноп-Принсгейма (1946) содержит большее количество азота и, следовательно, повышенные количества аминовых кислот, содержащихся в порошке водоросли. Подчеркивается весьма малое количество аминовых кислот, содержащих серу в молекуле порошка водоросли, полученного в условиях обеих питательных сред.

Повышенное содержание свободных и протеиновых аминовых кислот в водоросли *Scendesmus acutus* подчеркивает важность использования этой водоросли в качестве источника протеинов для норма животных, а также и для питания людей и использования соответствующей вытяжки в чистом состоянии для кондиционирования в качестве лекарства.

Contribuții la studiul analitic al rifampicinei
Nota V. O nouă metodă spectrofotometrică de determinare a rifampicinei

Paraschiva Bârză

Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT *S-a stabilit o nouă metodă de dozare spectrofotometrică a rifampicinei, aplicabilă atît la probe de substanță ca atare sau din capsule, cît și la dozarea din urină. Metoda se bazează pe măsurarea absorbanței la 507 nm a produsului de reacție dintre rifampicină și clorura de aluminiu. Se dau tehnicile de lucru pentru ambele variante.*

Rifampicina *Clorură de aluminium*
Spectrofotometrie *Dozare în urină*

Într-una din notele precedente (1) s-a arătat că rifampicina reacționează cu clorura de aluminiu, dînd un produs colorat în roșu-vișiniu. Spectrul de absorbție al acestui compus prezintă în domeniul vizibil o maximă la 507 nm, în sistemul de solvenți metanol-apă (49 : 1), precum și în sistemul metanol-apă-butanol-hexan (19 : 1 : 4 : 1).

Absorbtivitatea compusului este de 160 pentru a $\frac{1\%}{1\ \text{cm}}$, respectiv de 0,0160 pentru a $\frac{1\ \gamma/\text{ml}}{1\ \text{cm}}$, în ambii solvenți menționați.

Compusul format este foarte stabil în timp, în mediul de reacție, absorbanța soluției la 507 nm prezentînd valori reproductibile un timp mult mai îndelungat față de absorbanța soluției de rifampicină în tampon fosfat cu pH 7,38, solvent utilizat la determinarea rifampicinei prin metoda spectrofotometrică a lui Maggi și colab. (3).

În lucrarea de față s-a elaborat o metodă de determinare bazată pe măsurarea absorbanței la 507 nm a soluției ce conține produsul de reacție dintre rifampicină și clorura de aluminiu.

a) Determinarea rifampicinei ca atare și din capsule.

Tehnica de lucru : aproximativ 0,15 g substanță se cîntărește exact, se aduce într-un balon cotat de 100 ml și se dizolvă în metanol p.a., completînd la semn cu solventul. Se filtrează soluția și se iau 2 ml din filtrat, care se trec în alt balon cotat de 100 ml. Se adaugă 2 ml soluție apoasă de clorură de aluminiu 10^{-2} m și se completează cu metanol la semn, agitînd soluția pentru omogenizare. După 15—20 de minute de repaus la temperatura camerei, se măsoară absorbanța

soluţiei la 507 nm, la un spectrofotometru, în cuve cu lungimea de 1 cm, folosind metanolul ca martor.

Concentraţia procentuală a rifampicinei din probă se calculează după formula :

$$\% \text{ rifampicină} = \frac{a \cdot 5000}{160 \cdot m}$$

în care : a = absorbţia citită ; 160 = $a \frac{1\%}{1 \text{ cm}}$; 5 000 = diluţia ; m = cantitatea de probă cîntărită.

Rezultatele obţinute într-o serie de determinări din substanţa pură sînt prezentate în tabelul I.

Pentru o serie de determinări ale substanţei dintr-o capsulă de 0,300 g s-au obţinut rezultatele prezentate în tabelul II.

Tabelul I

Proba Nr.	Substanţa luată în lucru (g)	Substanţa regăsită (g)	Substanţa regăsită pentru 1 g probă (X)	Abaterea de la medie $(X-\bar{X})$	Abaterea pătratică medie $(X-\bar{X})^2$
1.	0.001754	0,001759	1,0031	+0,0033	0,00001089
2.	0,001754	0,001759	1,0031	+0,0033	0,00001089
3.	0,001754	0,001750	0,9977	−0,0021	0,00000441
4.	0,001754	0,001756	1,0003	+0,0005	0,00000025
5.	0,001754	0,001759	1,0031	+0,0033	0,00001089
6.	0,001754	0,001747	0,9959	−0,0039	0,00001521
7.	0,001754	0,001742	0,9941	−0,0057	0,00003249
8.	0,001754	0,001750	0,9977	−0,0021	0,00000441
9.	0,001754	0,001753	0,9995	−0,0003	0,00000009
10.	0,001754	0,001759	1,0031	+0,0033	0,00001089

$\bar{X} = 0{,}9998$; $S_{\bar{X}} = 0{,}001056$; $\alpha = 0{,}95$; $t\alpha = 2{,}26$; $tS_{\bar{X}} = 0{,}0024$;

$\bar{X} \pm tS_{\bar{X}} = 0{,}9998 \pm 0{,}0024$; C.V. = 0,1057

Tabelul II

Proba Nr.	Substanţa luată în lucru (g)	Substanţa regăsită (g)	Substanţa regăsită pentru 1 g probă (X)	Abaterea de la medie $(X-\bar{X})$	Abaterea pătratică medie $(X-\bar{X})^2$
1.	0,003166	0,002781	0,8785	−0,0004	0,00000016
2.	0,003166	0,002791	0,8814	+0,0025	0,00000625
3.	0,003166	0,002787	0,8804	+0,0015	0,00000225
4.	0,003166	0,002785	0,8795	+0,0006	0,00000036
5.	0,003166	0,002772	0,8755	−0,0034	0,00001156
6.	0,003166	0,002781	0,8785	−0,0004	0,00000016
7.	0,003166	0,002787	0,8804	+0,0015	0,00000225
8.	0,003166	0,002778	0,8775	−0,0014	0,00000196
9.	0,003166	0,002791	0,8814	+0,0025	0,00000625
10.	0,003166	0,002772	0,8755	−0,0034	0,00001156

$X = 0{,}8789$; $S_{\bar{X}} = 0{,}0006893$; $\alpha = 0{,}95$; $t_\alpha = 2{,}26$; $tS_{\bar{X}} = 0{,}0016$;

$\bar{X} \pm tS_{\bar{X}} = 0{,}8789 \pm 0{,}0016$; CV = 0,0784.

OBSERVAŢII

Din examinarea datelor cuprinse în tabelele I şi II, reiese că reproductibilitatea, ca şi exactitatea rezultatelor sînt foarte bune.

Pentru aceeaşi probă de substanţă (aceeaşi capsulă), media rezultatelor unei serii de determinări efectuate prin metoda spectrofotometrică descrisă în literatură (3) este de 87,92%, deci concordanţa cu rezultatele obţinute prin noua metodă este foarte bună.

b) Determinarea rifampicinei din urină.

Metoda spectrofotometrică de determinare a rifampicinei din capsule, descrisă mai sus, a fost adaptată pentru aplicarea la determinarea substanţei din urină. Adaptarea este posibilă, deoarece produsul de reacţie dintre rifampicină şi clorura de aluminiu este stabil în prezenţa sistemului de solvenţi utilizat pentru extracţia rifampicinei din urină.

Ca şi în cazul determinării substanţei prin metoda iodometrică (4), extracţia s-a efectuat cu amestecul de solvenţi butanol-hexan (4 : 1) saturat cu tampon fosfat cu pH 7,38, amestec indicat de literatura de specialitate în acest scop (3).

Principiul metodei este acelaşi, ca şi la determinarea din capsule.

Tehnica de lucru : o probă de 20—40 ml urină ce conţine rifampicină se agită într-o pîlnie de separare cu 25 ml solvent butanol-hexan (4 : 1) saturat cu tampon fosfat cu pH 7,38. După separarea straturilor, faza apoasă se îndepărtează. Faza organică se mai agită odată cu 10 ml apă distilată şi după separarea straturilor, lichidul apos se îndepărtează din nou. Se culege faza organică într-un vas uscat. Din această soluţie se măsoară 10 ml şi se aduc într-un balon cotat de 50 ml. Se adaugă 2 ml soluţie apoasă de clorură de aluminiu 10^{-2} m şi se completează la semn cu metanol. Se agită balonul pentru omogenizarea conţinutului şi se lasă în repaus la temperatura camerei, timp de 15—20 de minute, apoi se măsoară absorbanţa la 507 nm la un spectrofotometru, folosind cuve cu lungimea de 1 cm şi metanolul ca martor. Pentru a vedea dacă reacţia a fost totală, după 2—3 minute se repetă citirea.

Concentraţia de rifampicină din probă se calculează după formula :

$$\gamma \text{ rifampicină/ml urină} = \frac{a \cdot d}{0{,}0160}$$

în care : a = absorbanţa citită ; d = diluţia ; 0,0160 = a $\frac{1\ \gamma/\text{ml}}{1\ \text{cm}}$.

Rezultatele obţinute cu ajutorul metodei descrise, într-o serie de determinări ale rifampicinei din urină sînt prezentate în tabelul III.

OBSERVAŢII

Media rezultatelor obţinute prin metoda spectrofotometrică a lui Maggi şi colab. (3), pentru aceeaşi probă de urină conţinînd rifampicină, este de 166,8 γ/ml.

Cînd absorbanţa soluţiei depăşeşte valoarea 2, se face extracţia dintr-o cantitate mai mică de urină, cu aceeaşi cantitate de solvent sau se diluează mai mult soluţia extractivă, cu acelaşi solvent. Cînd valoarea absorbanţei este sub 0,2, se face extracţia dintr-un volum mai mare de urină, tot cu 25 ml solvent. La efectuarea calculelor se ţine seama de diluţie.

În cursul determinării — atît din capsule, cît şi din urină — temperatura trebuie menţinută constantă, în caz contrar absorbanţa se

modifică, datorită schimbării concentrației soluției, survenite în urma variației volumului solventului, sub influența variației temperaturii.

În concluzie, s-a elaborat o nouă metodă spectrofotometrică de determinare a rifampicinei din capsule și din urină, foarte simplă ca tehnică

Tabelul III

Proba Nr.	Rezultatul (gamma/ml) (X)	Abaterea de la medie $(X-\bar{X})$	Abaterea pătratică medie $(X-\bar{X})^2$
1.	168,7	+0,2	0,04
2.	168,4	−0,1	0,01
3.	169,1	+0,6	0,36
4.	170,3	+1,8	3,24
5.	168,1	−0,4	0,16
6.	167,2	−1,3	1,69
7.	168,7	+0,2	0,04
8.	167,8	−0,7	0,49
9.	169,1	+0,6	0,36
10.	168,1	−0,4	0,16

$\bar{X} = 1{,}68{,}\ 5$

$S_{\bar{X}} = 0{,}2698$; $\alpha = 0{,}95$; $t_\alpha = 2{,}26$

$tS_{\bar{X}} = 0{,}61$

$\bar{X} \pm tS_{\bar{X}} = 168{,}5 \pm 0{,}61$

$C.V. = 0{,}16$

de lucru, care conduce la rezultate destul de exacte. Reproductibilitatea în timp a rezultatelor obținute prin metoda lui Maggi și colab. (3), datorită marii stabilități a produsului de reacție dintre rifampicină și clorura de aluminiu, în condițiile de lucru.

BIBLIOGRAFIE

1. BÂRZĂ P. — Contribuții la studiul analitic al rifampicinei, Nota III, *Farmacia (Buc.)*, va apare.
2. JOBB P. — *Ann. Chim.*, 1918, *9*, 10, 113.
3. MAGGI N., PASQUALUCCI C. R., BALLOTTA R., SENSI P. — *Chemotherapia*, 1966, 11, 285—92.
4. BÂRZĂ P. — Contribuții la studiul analitic al rifampicinei, Nota IV. *Farmacia (Buc.)*, va apare.

Articol intrat în redacție la 14 X 1971

Indicele de clasificare : 615.779.93 Rifampicina:545.822

RÉSUMÉ

Paraschiva Bârză — CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE ANALYTIQUE DE LA RIFAMPICINE. NOTE V. UNE NOUVELLE MÉTHODE SPECTROPHOTOMÉTRIQUE POUR LA DÉTERMINATION DE LA RIFAMPICINE

On a établi une nouvelle méthode de dotation spectrophotométrique de la rifampicine, qui est applicable tant à l'épreuve de substance telle quelle ou provenant des capsules, qu'au dosage à partir de l'urine. La méthode est basée sur le mesurage de l'absorbance à 507 nm du produit de réaction entre rifampicine et chlorure d'aluminium. On donne les techniques de travail pour les deux variantes.

ZUSAMMENFASSUNG

Paraschiva Bârză — BEITRÄGE ZUR ANALYTISCHEN UNTERSUCHUNG DES RIFAMPIZINS. V. BEITRAG. EINE NEUE SPEKTROPHOTOMETRISCHE METHODE ZUR BESTIMMUNG DES RIFAMPIZINS

Man bestimmte eine neue spektrophotometrische Methode zur Bestimmung des Rifampizins, die sich sowohl für die Substanz als solche, als auch in Kapseln sowie im Urin anwenden lässt. Die Methode beruht auf der Bestimmung der Absorbtion des Reaktionsproduktes zwischen Rifampizin und Aluminiumchlorid bei 507 nm. Zum Schluss werden die Arbeitsmethoden für beide Varianten beschrieben.

SUMMARY

Paraschiva Bârză — CONTRIBUTIONS TO THE ANALYTIC STUDY OF RIFAMPICINE. NOTE V. A NEW SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF RIFAMPICINE

A new method was established for the spectrophotometric dosage of rifampicine that can be applied both to the samples of substance as such or from capsules and for the dosage of the substance in the urine. The method is based on the measuring of the absorbance at 507 nm of the reaction product obtained from rifampicine and aluminium chloride. The techniques for both variants are given.

РЕЗЮМЕ

Параскива Бырза — К ВОПРОСУ АНАЛИЗА РИФАМПИЦИНА. СООБЩЕНИЕ V. НОВЫЙ СПЕКТРОФОТОГРАФИЧЕСКИЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИФАМПИЦИНА

Автор разработал новый метод спектрофотометрического определения рифампицина как в отношении лекарственных проб как таковых, так и проб содержащихся в капсулях, и количественного определения рифампицина в моче. Метод основан на измерении абсорбанта при 507 нм препарата в условиях реакции между рифампицином и хлористым алюминием.

Излагаются технические подробности работы в отношении обоих вариантов.

REFERAT

ACŢIUNILE BETA-BLOCANTE ŞI CARDIOVASCULARE ALE UNUI NOU COMPUS: 1-(7-INDENILOXI)-3-ISOPROPILAMINOPROPAN-2-OL-CLORHIDRAT (YB-2), **T. Takenaka, S. Tachikawa,** Arzneim-Forsch., 1972, **22**, 1 864—69

Cercetările preliminare în seria unor derivaţi de inden au relevat compusul : 1-(7-indeniloxi)-3-isopropilamino-propan-2-ol (YB-2) ca fiind activ la nivelul sinapselor beta-adrenergice. Autorii efectuează un studiu amplu pentru stabilirea efectului beta-adrenolitic comparativ cu propranololul şi alprenololul.

YB-2 produce efecte de tip beta-blocant la nivelul cordului, intestinului, asupra tensiunii arteriale, asupra bronhiilor, uterului ca şi asupra glicemiei şi conţinutului în acizi graşi liberi din plasmă, similare cu cele date de propranolol şi alprenolol.

Urmărindu-se intensitatea efectului beta-adrenolitic după administrare orală pentru cele trei substanţe, s-a constatat că YB-2 este mai activ decît propranololul, ceea ce se explică printr-o absorbţie mai bună a acestui nou produs de sinteză. Iar asupra activităţii cardiace, YB-2 are un efect mai redus asupra ritmului şi forţei de contracţie a miocardului în comparaţie cu propranololul, apropiat valoric de efectul alprenololului.

Elena Cristea

DIN ACTIVITATEA U.S.S.M.

Uniunea Societăților de Științe Medicale

FILIALA SATU MARE — SECȚIA : FARMACIE ȘI OFICIUL FARMACEUTIC SATU MARE

Informare în legătură cu desfășurarea lucrărilor consfătuirii cu tema : „Studiul plantelor medicinale în județul Satu Mare

În ziua de 11 noiembrie 1972 s-a desfășurat la Satu Mare Consfătuirea cu tema : ,,Studiul plantelor medicinale în județul Satu Mare", organizată de către U.S.S.M. Filiala Satu Mare, Secția de farmacie în colaborare cu Oficiul Farmaceutic Satu Mare și cu largul sprijin acordat de organele de Partid și de Stat.

La consfătuire au participat delegați din partea Ministerului Sănătății, al I.C.S.M.C.F. București, cadre didactice de la Facultățile de Farmacie din Cluj, Tîrgu Mureș și Iași, delegați ai Oficiilor Farmaceutice din diferite județe ale țării, ai Intreprinderii interjudețene pentru colectarea și valorificarea plantelor medicinale, din Oradea, farmaciști și asistenți de farmacie din județele Satu Mare și Maramureș, în total 210 participanți.

Cuvîntul de deschidere a fost rostit de Dr. Ioan Micu președintele Filialei Satu Mare a U.S.S.M.

Lucrările consfătuirii au început cu prezentarea unui raport de către prof. dr. farm. Racz Gavriel : ,,Plantele medicinale de perspectivă din județul Satu Mare".

În continuare s-au prezentat comunicări referitoare la : „Principalele realizări ale I.C.S.M.C.F. în domeniul cercetării și valorificării plantelor medicinale" (dr. Maria Retezeanu I.C.S.M.C.F. București) ; ,,Importanța economică a cartării plantelor medicinale din flora spontană a R.S.R." (Dr. O. Bojor, Josefina Calcandi, V. Calcandi, Marcela Guja, Elena Tarpo — I.C.S.M.C.F. București) ; — ,,Cercetări de selecție și ameliorare a cornului secarei în scopul măririi productivității și conținutului" (Dr. O. Bojor, Elena Ioachimescu, Silvia Gruia — ICSMCF București) ; — ,,Studiul substanțelor triterpenice izolate din fructele de Cătină" (Prof. dr. E. Grigorescu, asist. univ. M. Lazăr — I.M.F. Iași) ; — ,,Prepararea infuziilor prin metoda ,,PRESCO" ,,(Farm. pr. Kornhoffer Wilhem, Farm. pr. Vanyi Tiberiu și farm. pr. Micul Nicolae - O. F. Satu Mare) ; — ,,Determinări privind unele eventuale contaminări ale drogurilor vegetale în depozitele Oficiului" (Farm. pr. Director O. F. Micul Nicolae) ; ,,Cercetări pentru obținerea unui extract din pulberea titrată de *Digitalis purpurea* în care să predomine glicozidele secundare — Nota III —" (Asist. univ. Viorica Filipaș I.M.F. Cluj) ; — „Preparare a unei pulberi de *Digitalis purpurea* cu conținut preponderent de glicozide secundare" (asist. univ. Otilia Bugnariu, asist. univ. Viorica Filipaș I.M.F. Cluj) ; — „Cultivarea plantei Digitalis purpurea în lotul ex-

perimental la Farmacia nr. 30 Livada și rezultatele obținute" (Farm. Szabo Csongor, farm. Stela Coman, farm. Ecaterina Szabo — Satu Mare), — „Determinarea calitativă și cantitativă al glicozidelor cardiotonice din supozitoarele cu pulbere de digitală" (asist. univ. Otilia Bugnariu — I.M.F. Cluj) ; — „Metode moderne folosite în farmacognozie" (Conf. dr. farm. Csedö C. — I.M.F. Tg. Mureș) ; — „Studiul farmacognostic al ceaiului antidiareic" (Dr. farm. Peter H. Maria, Conf. dr. M. Peter, farm. Zsigmond Ibolya — I.M.F. Tg. Mureș) ; — „Centaureele ca plante medicinale" (Dr. farm. Maria Monya — I.M.F. Tg. Mureș) ; — „Cartarea economică în județul Satu Mare a fructelor de măceș" (Farm. pr. Cornelia Racolța, farm. pr. Wilhelm Kornhoffer, farm. pr. Sarudi Lilia, farm. pr. Francisc Boroș, asist. farm. Ana Bolchiș, asist. farm. L. Cioară — Satu Mare) „Cultivarea experimentală a macului în cadrul lotului experimental de la Farmacia nr. 30 Livada și rezultatele obținute" (Farm. pr. Fărcaș Silvia, farm. pr. Latiș Mariana, farm. Szabo Csongor, Vasile Lăcătuș — contabil șef, farm. Poenaru Liana, farm. Koncz Ecaterina, asist. farm. Tănase Maria, asist. farm. V. Bara — Satu Mare) ; — „Unele aspecte legate de acțiunea și întrebuințarea drogurilor flavonoidice" (Farm. Heidelbacher Waldemar — Carei) ; — „Probleme moderne și de perspectivă în domeniul de cercetare a plantelor medicinale" (prof. dr. farm. Radu Avram — I.M.F. Cluj ; — „Din istoricul farmaciei sătmărene" (Farm. Francisc Borș — Satu Mare).

După discuțiile purtate la sfîrșit s-au desprins următoarele concluzii :

— Înființarea unui centru metodologic la nivelul județului sub îndrumarea tehnică de specialitate a Stațiunii Experimentale Livada pentru toată activitatea de cultivare a plantelor medicinale din județ cît și valorificarea tuturor zonelor în care cresc asemenea plante din flora spontană.

— Programa analitică a liceelor agricole să cuprindă probleme legate de cultivarea plantelor medicinale, iar acești absolvenți să fie repartizați în centrele agricole unde cultivarea plantelor medicinale are tradiții și prezintă rezultate economice.

— Studiul anumitor specii de plante medicinale mai puțin pretențioase în vederea cultivării lor pe soluri mai puțin fertile, nefolosite pentru cultivarea plantelor agroalimentare.

— Efectuarea cercetărilor științifice sistematice privind soiurile cele mai rentabile pentru cultivarea lor. Efectuarea cercetărilor pentru îmbunătățirea conținutului în principii activi ai plantelor medicinale cultivate.

— Antrenarea în munca de cultivare, colectare și prelucrare cu deosebire a corpului tehnic farmaceutic, în special din mediul rural. Asigurarea unei colaborări mai strînse cu celelalte organe de specialitate în vederea valorificării și cultivării la un nivel calitativ superior al plantelor medicinale din cadrul comunelor și satelor județului.

— Mobilizarea în cultivarea și recoltarea plantelor medicinale a elevilor din școlile rurale prin extinderea culturilor pe loturile proprietatea acestora.

— Constituirea unui colectiv local pentru acțiunea de cartare a plantelor medicinale din județul Satu Mare sub îndrumarea directă a I.C.S.M.C.F. București.

— Se va studia problema creării de baze materiale în vederea obținerii pe plan local a unor produse semisintetice, instalarea de distilatoare, eventual înființarea unui centru industrial local pentru prelucrarea acestor produse extrase din plantele medicinale cultivate la nivelul județului Satu Mare.

— Înființarea unor noi loturi experimentale pentru cultivarea plantelor medicinale la nivelul farmaciilor nr. 29 Supur și nr. 38 Sanislău, pe baza experienței dobîndite în lotul experimental de la nivelul Farmaciei nr. 30 Livada.

— Folosirea anumitor plante medicinale și în scop alimentar în vederea înlocuirii produselor importante ca : fructele de măceș, florile de soc (răcoritoare vitaminizate în special pentru copii).

— Extinderea cercetărilor privind contaminarea produselor vegetale prin colectare, uscare, depozitare și ambalare.

— Să se ducă o muncă de lămurire la C.A.P.-urile care au în perspectivă extinderea unor livezi prin plantare de arbuști, ca în perioada primilor ani cînd livezile nu sînt producătoare să cultive între rînduri plante medicinale.

— Studierea și introducerea în cultură pe terenurile nisipoase neproductive din jurul orașului Carei a plantelor medicinale ca : *Glycyrrhiza glabra, Calendula officinalis* etc.

Consfătuirea s-a bucurat de frumoase aprecieri pentru importanța lucrărilor prezentate contribuind astfel la traducerea în fapt a Hotărîrilor Congresului al X-lea și a Conferinței Naționale a Partidului Comunist Român.

Ea a fost urmată a doua zi de o excursie la diferite obiective turistice din zonele folclorice ale Oașului și Maramureșului.

Comitetul de organizare

Concluziile consfătuirii cu tema : „Studiul plantelor medicinale în județul Satu Mare". Organizată de către U.S.S.M. — Filiala Satu Mare, Secția de farmacie în colaborare cu oficiul farmaceutic Satu Mare din 11 noiembrie 1972

1. Condițiile climaterico-geografice ale județului Satu Mare asigură mediul favorabil pentru creșterea florei spontane și cultivarea unei game bogate și variate de plante medicinale.

Exemplificăm :

a) plante medicinale din flora spontană : *Althaea officinalis, Thymus Serpyllum, Pruns spinosa, Colchicum autumnale, Plantago species, Rosa species, Aesculus hypocastanum, Crataegus species, Pinus montana, Vaccinium Vitis Idaea.*

b) Plante medicinale cultivate : *Papaver somniferum, Digitalis species, Carum carvi, Foeniculum vulgare, Menthae cryspa, Scopolia lurida, Rubia tinctorum, Valeriana officinalis, Glycyrrhiza glabra, Calendula officinalis, Sarothamnus scoparius.*

2. Pentru traducerea în viață a Directivelor Congresului al X-lea și a Conferinței Naționale a Partidului Comunist Român, în scopul valorificării superioare a plantelor medicinale, considerăm că sînt necesare luarea următoarelor măsuri :

a) înființarea unui centru metodologic la nivelul județului sub îndrumarea tehnică de specialitate a Stațiunii Experimentale Livada

pentru toată activitatea de cultivare a plantelor medicinale din județ cît și valorificarea tuturor zonelor în care cresc asemenea plante din flora spontană ;

b) planul de lucru al Centrului metodologic județean să se axeze pe tematica și problemele jalonate la masa rotundă din 30 septembrie 1971 cu tema : „Valorificarea plantelor medicinale", organizată de Academia de Științe Medicale la nivelul ICSMCF. București luîndu-se în considerare condițiile specifice ale județului nostru ;

c) programa analitică a liceelor agricole să cuprindă probleme legate de cultivarea plantelor medicinale, iar acești absolvenți să fie repartizați în centrele agricole unde cultivarea plantelor medicinale are tradiții și prezintă rezultate economice deosebite ;

d) studiul anumitor specii de plante medicinale mai puțin pretențioase în vederea cultivării lor pe soluri mai puțin fertile, nefolosite pentru cultivarea plantelor agroalimentare ;

e) efectuarea cercetărilor științifice sistematice privind soiurile cele mai rentabile pentru cultivarea lor. Efectuarea cercetărilor pentru îmbunătățirea conținutului în principii activi ai plantelor medicinale cultivate ;

f) antrenarea în munca de cultivare, colectare și prelucrare cu deosebire a corpului tehnic farmaceutic, în special din mediul rural. Asigurarea unei colaborări mai strînse cu celelalte organe de specialitate în vederea valorificării și cultivării la un nivel calitativ superior al plantelor medicinale din cadrul comunelor și satelor județului ;

g) mobilizarea în cultivarea și recoltarea plantelor medicinale a elevilor din școlile rurale prin extinderea culturilor pe loturile proprietatea acestora ;

h) constituirea unui colectiv local pentru acțiunea de cartare a plantelor medicinale din județul Satu Mare sub îndrumarea directă a I.C.S.M.C.F. București ;

i) se va studia problema creării de baze materiale în vederea obținerii pe plan local a unor produse semisintetice, instalarea de distilatoare, eventual înființarea unui centru industrial local pentru prelucrarea acestor produse extrase din plantele medicinale cultivate la nivelul farmaciei nr. 30 Livada ;

j) înființarea unor noi loturi experimentale pentru cultivarea plantelor medicinale la nivelul farmaciilor nr. 29 Supur și nr. 38 Sanislău, pe baza experienței dobîndite în lotul experimental de la nivelul farmaciei nr. 30 Livada.

k) în vederea depistării unor noi plante medicinale cu efecte terapeutice se recomandă studierea și pe mai departe a plantelor folosite în terapeutica populară ;

l) folosirea anumitor plante medicinale și în scop alimentar în vederea înlocuirii produselor importate ca : fructele de măceș, florile de soc (răcoritoare vitaminizate în special pentru copii) ;

m) extinderea cercetărilor privind contaminarea produselor vegetale prin colectare, uscare, depozitare și ambalare ;

n) să se ducă o muncă de lămurire la C.A.P.-urile care au în perspectivă extinderea unor livezi prin plantare de arbuști ca în perioada primilor ani cînd livezile nu sînt producătoare să cultive între rînduri plante medicinale ca : *papaver somniferum, Digitalis purpurea, Matricaria chamomilla, Mentha piperita* etc. ;

o) studierea și introducerea în cultură pe terenurile nisipoase neproductive din jurul orașului Carei a plantelor medicinale ca : *Glycyrrhiza glabra, Calendula officinalis* etc. ;

p) se recomandă folosirea tuturor mijloacelor existente, inclusiv presa locală, în vederea popularizării acestei bogății a județului nostru, pentru intensificarea operațiunilor de cultivare a plantelor medicinale spontane, cît și în vederea extinderii și diversificării culturilor în perspectivă.

FILIALA BRAȘOV

Ședință din 22.XI.1972

Farm. Gh. Grovu : „Conservarea, controlul și stabilizarea medicamentelor".

Ședința din 5.XII.1972

1. Farm. A. Olteanu : „Însemnătatea aniversării a 25 de ani de la proclamarea Republicii".
2. Conf. dr. doc. D. Dobrescu, decanul Facultății de farmacie din București :
   a) Noțiuni generale de farmacocinetică ;
   b) Probleme de farmacodinamie generală.
3. Conf. I. Ciulei — Facultatea de farmacie din București :
   a) Halucinogene vegetale și de sinteză ;
   b) Citostatice vegetale.

FILIALA ARAD

Ședința din 19.XII.1972

(Ședință festivă închinată aniversării Republicii)

1. Farm. E. Ghișa : „25 de ani de la proclamarea Republicii".
2. Farm. Coloman Köver : „Despre acțiunea terapeutică și reacțiile adverse ale unor medicamente mai frecvent întrebuințate în terapeutică".
3. Farm. M. Neamțu : „Prepararea soluțiilor perfuzabile de bicarbonat de sodiu".

FILIALA CLUJ

Cercul de terapeutică și farmacologie

(Ședință festivă închinată aniversării Republicii)

Ședința din 26.XII.1972

1. S. Pop, M. Kory, C. Tomuș : „Activitatea neoxazolului asupra formării proteinelor plasmatice".
2. Prof. I. Căpușan, Cornelia Pop : „Lista efectului methemoglobinizant al unguentului cu nitrostanolon 3% aplicat pe ulcere de gambă".

3. V. Csutak, B. Cuparencu : „Acţiunea nitraţilor de steroizi androgeni asupra artritei prin adjuvant şi asupra inflamaţiei prin granulomul de vată".
4. T. Bîrzu, B. Cuparencu : „Studiul efectului inhibitor al pancreasului pe colinesterază".
5. I. Ticşa, B. Cuparencu, V. Csutak, T. Bîrzu, Vl. Sandor : „Efectele blocării de lungă durată a sistemului nervos vegetativ asupra aritmiilor prin clorura de calciu la cîine".
6. B. Cuparencu, L. Safta, C. Tomuş, Al. V. Vasile : „Despre momentul în care apare activitatea de potenţare a narcozei în plasma conservată".
7. L. Safta, B. Cuparencu, Vl. Sandor, T. Bîrzu : „Influenţa administrărilor intraventriculo-cerebrale de plasmă şi dializat de plasmă asupra duratei somnului narcotic".
8. Vl. Sandor, B. Cuparencu : „Efectul blocării receptorilor dopaminergici asupra ulcerelor experimentale".

Secţia istoria medicinei şi farmaciei

Şedinţa din 28.XII.1972

1. Conf. S. Iszak : „Realizări în domeniul istoriei medicinei româneşti în anii Republicii".
2. Prof. I. Albu, Em. Stoica : „Un secol de învăţămînt de anatomie umană în Centrul universitar Cluj".
3. N. Mosora : „Fr. Volhard — 100 de ani de la naştere".
4. Monica Grecu Munteanu : „Viena 1972 — o vizită la Iosephinum".

FILIALA CONSTANŢA

Secţia farmacie

Şedinţa din 29.XI.1972

1. Farm. Vanda Perifan : „Alergiile şi tratamentul lor (II)".
2. Farm. Gh. Martin : „Medicamente umane tipizate întrebuinţate în terapeutica veterinară".
3. Farm. Voica Brighiu : „Folosirea algelor în farmacie".

Şedinţa din 18.XII.1972

1. Farm. Elena Done : „Particularităţi în activitatea de receptură la farmacia nr. 2 Constanţa".
2. Farm. Marcela Marinescu : „Comprimate cu antibiotice".
3. Farm. Elena Roznatovschi : „Noi medicamente româneşti".

FILIALA PRAHOVA

Secţia de farmacie

Şedinţa din 28.I.1972

1. Farm. Georgeta Popescu : Corticoizii şi indicaţiile terapeutice".
2. Farm. Maria Marinescu, farm. Elena Constantinescu, farm. Georgeta Cocea : „Noutăţi privind excipienţi folosiţi la prepararea unguentelor".

Şedinţa din 29.II.1972

1. Farm. Călin Calotescu, farm. V. Nichiforescu : „Comportarea tetraciclinei clorhidrice în soluţii şi dificultăţi tehnice apărute la prepararea unor formule magistrale".
2. Farm. Eliza Oprescu : „Factori determinanţi ai rezorbţiei unguentelor prin piele".

Şedinţa din 30.III.1972

1. Farm. Craina Leontina, farm. Dumitrescu Florenţa : „Micostatice şi fungicide".
2. Farm. Luiza Negoescu : „Medicamente anticanceroase".

Şedinţa din 27.IV.1972

1. Farm. Eugenia Vintilescu şi colectivul farm. nr. 9. : „Liofilizarea, metodă modernă şi eficientă pentru conservarea produselor biologice".
2. Farm. Elena Constantinescu, farm. Maria Marinescu, farm. Georgeta Cocea, farm. Maria Vasilescu : „Perfuzii medicamentoase".

Şedinţa din 31.V.1972

Farm. Leza Dobre, farm. Ecaterina Stroescu : „Incompatibilităţi farmaceutice".

Şedinţa din 19.VI.1972

Prof. univ. Emanoil Grigorescu — I.M.F. Iaşi : „Degradarea medicamentelor de origine vegetală sub influenţa factorilor externi".

Şedinţa din 29.IX.1972

Farm. Sergiu Torjescu : „Acţiunea terapeutică a staţiunii balneo-climatice Covasna".

Şedinţa din 30.X.1972

Farm. Tudor Ionescu, analist Daniela Oprescu : „Metode de prognoză tehnico-economică folosite în planificare".
Aplicaţii : prognoza consumului de medicamente".

Şedinţa din 30.XI.1972

(Şedinţă festivă în cinstea aniversării Republicii Socialiste România)

1. Farm. Ovidiu Onel, director O.F.Pl., farm. D-tru Vasilescu — inspector O.F.Pl., farm. Mariana Buciumeanu insp. O.F.Pl., : „Comunicare în legătură cu studiul muncii din Oficiul Farmaceutic Ploieşti".
2. Farm. Livia Voiculeţ : „Medicaţia folosită în terapia variolei".

Ședința din 16.XII. 1972

1. Acad. prof. dr. Stoian Ionescu : „Farmacoviligența" (Simpozionul cu tema : Calitatea medicamentului).
2. Prof. Emanoil Grigorescu, Decan Facult. Farmacie Iași : „Zilele farmaceutice la Paris".
3. Conf. Alex. Pastia : „Acțiunea conservanților în raport cu densitatea microbiană din preparatele farmaceutice".
4. Conf. Ursula Stănescu, fac. Farmacie Iași : „Cercetări în domeniul drogurilor vegetale cu acțiune halucinogenă".
5. Farm. Teodor Spinescu : „Aspecte ecologice ale medicamentelor".
6. Farm. Mariana Dabija : „Chimia, biochimia și farmacodinamia mentolului".

FILIALA SIBIU

Ședința din 23.XI. 1972

1. Farm. Rodica Ispas : „Preparate pe cale aseptică a unor forme farmaceutice condiție esențială în obținerea unor medicamente conform Ph. R. VIII".
2. Farm. Fr. J. Roth : „Friederich Johann Binder (1801—1859), farmacist, chimist și botanist și fiul său Gustav Adolf Binder 1836—1898)".
3. Farm. Alice Stoiacovici : „Vitamina B_{12}".

Ședința din 13.XII.1972

(Ședință festivă în cinstea aniversării Republicii)

1. Farm. Ana Bînda : „Calitatea medicamentelor".
2. Farm. Dorina Albulescu : „Aspecte chimico-toxicologice ale medicamentelor anti-histaminice".
3. Farm. Liliana Bucea : „Ideea care a fundamentat folosirea în terapeutică a perfuziilor cu aminoacizi".

FILIALA MUREȘ

Ședința din 25.XI.1972

1. Conf. dr. A. Kiss, asist. univ. L. Albert, asist. univ. I. Czegeni : „Sinteza și studiul activității citostatice a unor derivați ai acidului I-glutamic".
2. Conf. B. Tökes, asist. Eva Gyarfac : „Contribuții la studiul echilibrelor de disociere ale acizilor organici prin metoda polarografică".
3. Asist. Julia Kovacs, conf. B. Tökes : „Studiul polarografic al formării dintre etilxantatul de potasiu și ionii Hg^{2+}".

4. Asist. univ. I. Mathe, prof. G. Racz : „Determinarea masei moleculare a poliglucidelor acide din frunzele de *Helianteum sp.* prin metoda gelfiltrării“.

Şedinţa din 22.XII.1972

1. Conf. A. Kiss : „Aspecte din viaţa Facultăţii de farmacie din Tîrgu Mureş“.
2. Prof. G. Racz : „Realizări obţinute în valorificarea plantelor medicinale“.
3. Conf. I. Ristea : „Pagini din istoria dezvoltării industriei noastre de medicamente“.
4. Farm. A. Kacso : „Aprovizionarea cu medicamente — un factor important în asistenţa medicală a bolnavilor“.

CONTENTS

Page

General reports

P. Ionescu-Stoian — *Various reactions due to drugs and pharmacovigilence* . 385

Original contributions, experimental studies

Lucia Grecu, Viorica Cucu — *Contributions to the study of the hydrolysis saponins from Primula sp.* 393

D. Costache — *Analysis of vitamin B_{12} by the kinetic method* 399

Constanţa Rizescu, Vera Andronescu, Alla Leahu, Al. Chiriţă — *Contributions to the improvement of the extraction output of scopolamine from Datura innexia Mill* 403

Florentina Suteu, H. Rothbächer — *The infra-red and the nuclear magnetic resonance spectroscopic study of isomeric carveoles from the carum cavi oil prepared in our country* 409

A. Radu, M. Tămaş, Elena Băncilă — *Studies on the volatile oil from Artemisia abrotanum L. Identification of eucalyptol* . . . 417

Viorica Aruştei, Elena Persecă, S. Pop — *Studies concerning the determination of total nitrogen, of protein and of aminoacids from Scenedesmus acutus (Moyen) Chod* 425

Paraschiva Bârză — *Contributions to the analytic study of rifampicine. Nota V. A new spectrophotometric method for the determination of rifampicine* 435

From the activity of the USSM Filials

Reports

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Общие рефераты

П. Ионеску-Стоян — *Различные реакции лекарственных препаратов и бдительность в аптеке* 385

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

Лучия Греку, Виорика Куку — *К вопросу гидролиза сапоринов содержащихся в Primula sp.* 393

Д. Костаке — *Анализ витамина B_{12} при помощи кинетического метода* . . . 399

Констанца Риз ску, Вера Андронеску, Алла Ляху, А. Кирицэ — *К вопросу улучшения выходов при вытяжке коноламина из Datura innoxia Mill* 403

Флорентина Сутеу, Г. Ротбехер — *Спектроскопическое исследование (в рамках инфракрасного спектра и* IR *и* R.M.N.) *изомерных карвеолов, содержащихся в румынском миновом масле Carum carvi* 409

А. Раду, М. Тамаш, Елена-Бэнчилэ — *Исследование летучего масла содержащегося в Artemisia abrotanum L. Идентификация эвкалиптола* 417

Виорика Арусей, Елена Персека, С. Поп — *Исследования в связи с количественным определением общего азота, неочищенного протеина и аминовых кислот содержащихся в водоросли Scenedesmus acutus (Meyen) Chod* 425

Параскива Бырза — *К вопросу анализа рифампицина. Сообщение V. Новый спектрометрический метод определения Рифампицина* 435

Из деятельности Объединения обществ в медицинских наук

Рефераты

FARMACIA Nr. 7/1973

1974 IAN 09

SUMAR

Pag.

Referate generale

P. Ionescu-Stoian — *Reacții adverse ale medicamentelor și farmacovigilența* 385

Lucrări originale, cercetări experimentale

Lucia Grecu, Viorica Cucu — *Contribuții la studiul hidrolizei saponinelor din Primula sp.* 393

D. Costache — *Analiza vitaminei B_{12} prin metoda cinetică* 399

Constanța Rizescu, Vera Andronescu, Alla Leahu, Al. Chiriță — *Contribuții la îmbunătățirea randamentelor de extragere a scopolaminei din Datura innoxia Mill* 403

Florentina Șuteu, H. Rothbächer — *Studiul spectroscopic (I.R. și R.M.N.) al carveolilor izomeri din uleiul de chimen (Carum carvi) românesc* 409

A. Radu, M. Tămaș, Elena Băncilă — *Cercetări asupra uleiului volatil din Artemisia abrotanum L. — Identificarea eucaliptolului* . 417

Viorica Aruștei, Elena Persecă, S. Pop — *Cercetări privind determinarea azotului total, a proteinei brute și a acizilor aminați din alga Scenedesmus acutus (Meyen) Chod* 425

Paraschiva Bârză — *Contribuții la studiul analitic al rifampicinei. Nota V. O nouă metodă spectrofotometrică de determinare a rifampicinei* . 435

Din activitatea U.S.S.M.

Referate

„Taxele poștale plătite în numerar pe anul 1973, conform aprobării D.P.D.P. Nr. 137/7225/1972"

I.P.I. — c. 3105

41.500

Lei 6

E 2159

R

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

REFERÁLVA

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil: prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct: prof. E. CIONGA
Secretari de redacție: conf. ȘT. TĂMĂȘDAN
farm. VASILICA-TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEȘAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, prof. D. CONSTANTINESCU, prof. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FĂRȘIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg.-Mureș), farm. M. LUPAȘ, farm. AL. MATEI, (Pitești), prof. GH. NICULESCU, conf. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ȘTEFĂNESCU, conf. N. ȚUCHEL

8

AUGUST 1973

SOMMAIRE

Page

Travaux originaux. Recherches expérimentales

V. Galea, Maria Arieşan, Letiţia Popa — *Étude comparative des méthodes d'évaluation du DL_{50}* 449

J. Mathé, G. Racz — *La définition du mucilage contenu dans les feuilles de Helianthemum sp. (Cistaceae)* 457

C. Burduja, Eliza Ghiuru — *Observations sur le dévelopement de la structure corrélée à l'évolution morphologique de l'espèce Rumex obtusifolius L. au cours de la première année. I. La partie hypocotylée* . 461

E. Trandafilova, A. Trandafilova — *L'obtention de la solution injectable de nivalidin-iode-méthylate* 473

Adriana Popovici — *La modification de la perméabilité cutanée après application de préparations dermiques. Note II. L'influence de l'hyaluronidase sur l'activité des onguents à antibiotiques* 480

Otilia Bugnariu — *Recherche concernant la capacité de cession in vitro des glycosides cardiotoniques contenus dans les suppositoires avec poudre de digitale. Note V.* 491

V. Mîşcov, Lellya Roşca, Ecaterina Nichiforesco — *Contributions pour la mise en valeur de l'ergot de seigle indigène. Note III. La détermination qualitative des alcaloïdes naturels de type lysergique par chromatographie sur couche mince* 499

Analyses

Compte-rendus

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8—10 Telef. 13.89.73

VOLUMUL XXI Numărul 8 AUGUST 1973

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Studiu comparativ al metodelor de evaluare a DL_{50}

V. Galea, Maria Arieșan, Letiția Popa

Laboratorul de toxicologie, I. M. F. Cluj

REZUMAT *Lucrarea cuprinde un studiu critic asupra metodelor de evaluare a DL_{50}, aplicate la determinarea toxicității acute a unor derivați de flavone și 8-hidroxichinolină.*

Pe baza unui bogat material experimental se conchide că rezultatele obținute cu diversele metode sînt apropiate, diferențele valorice nefiind semnificative.

Autorii recomandă totuși metodele : probit, nomografică sau Livșiț, care permit și calcularea limitelor de siguranță ale DL_{50}. Stabilirea acestor intervale este importantă la extrapolarea mai exactă a dozelor și aprecierea riscului de nocivitate.

Toxicitate
Derivați de Flavone
Hidroxichinolină

Determinarea toxicității substanțelor are ca punct de plecare toxicitatea acută cu aprecierea dozei letale medii (DL_{50}). Această doză este de fapt criteriul de bază al toxicității, deoarece valoarea sa se situează în domeniul în care efectul este proporțional cu doza. Ea permite extrapolarea mai adecvată a dozelor și stabilirea intervalelor pentru interpretarea toxicității ; servește, de asemenea, la aprecierea categoriilor de toxicitate a substanțelor, a coeficientului terapeutic și în general a coeficientului de securitate. DL_{50} este folosit ca bază la stabilirea fracțiunilor de doze ce urmează să fie aplicate în experimentul cronic pentru precizarea toxicității reale a substanțelor.

Indiferent de datele existente, conduita în urmărirea toxicității unei substanțe ar fi următoarea : cînd se cunosc din literatură unele valori ale dozelor letale, acestea se iau ca bază orientativă în vederea programării experimentului, iar în cazul în care nu se cunosc, se fac încercări prealabile pentru stabilirea DL_0 și DL_{100}. Se vor administra în prealabil cîteva doze, pentru a ne apropia de doza letală absolută : apoi de la aceasta se calculează doze descrescînde progresiv (5—10 trepte), fiecare doză urmînd să fie administrată unui lot de trei animale. Încercările acestea permit să ne instalăm în zona dozelor toxice letale (DL_0—DL_{100}). După ce s-au făcut aceste încercări, se reia întregul experiment executînd operațiunea propriu-zisă de determinare a DL_{50}.

Împărțirea animalelor în loturi se face după : greutate, sex, vîrstă, regim alimentar, condiții de vivariu și respectînd cu precizie condițiile prevăzute în literatură (5, 15).

În experimentările acute, numărul de animale în lot nu este necesar să fie prea mare, deoarece la aceste doze (mari) toate animalele reacționează apropiat. Pe măsură ce dozele descresc progresiv, procentul reacționaților scade în timp, iar reacția organismului este mai oscilantă (7, 8). Totuși, aflîndu-ne în domeniul dozelor toxice letale, diferențele nu sînt discrepante putîndu-se face o apreciere satisfăcătoare a toxicității.

Cînd numărul de animale din lot este apropiat de zece, eroarea determinărilor este mai mică, încît aprecierile se pot face și la dozele care tind către DL_0.

Calea de administrare se alege în funcție de substanță, de animal, precum și de obiectivul solicitat de practică, de obicei oral și parenteral, iar pentru medicamente se preferă calea folosită în terapie.

După administrarea dozelor, animalele se țin sub observație, înregistrîndu-se reacțiile și comportarea încă din primele ore, cînd are loc pătrunderea substanței, difuziunea și localizarea ei în anumite organe. Observațiile continuă zilnic timp de 1—7 zile, pentru majoritatea substanțelor și chiar pînă la 15 zile pentru unele medicamente (citostatice), efectuînd examinări histopatologice și de toxicologie analitică.

Calcularea și interpretarea DL_{50} se face coroborînd datele obținute într-un experiment, prin una sau mai multe metode citate în literatura de specialitate (2, 3, 6, 10, 12, 13, 14, 19, 20, 21).

În continuare vom prezenta studiul critic al acestor metode, aplicate de noi la determinarea DL_{50} a unor substanțe din clasa flavonelor sintetice (1) și a 8-hidroxichinolinei (17), studiate în cadrul tezelor noastre de doctorat. Datele experimentale sînt prezentate în tabelele I și II.

1. *Metoda Trevan* are la bază principiul reprezentării grafice a mortalității în funcție de doză ; „curba caracteristică" (fig. 1) obținută redă distribuția sensibilității individuale a animalelor față de agentul toxic respectiv. Metoda este simplă și nu necesită doze într-o anumită progresie.

2. *Metoda Behrens* se bazează pe faptul că numărul total de animale moarte la doze mai mici decît DL_{50} este egal cu numărul total de animale supraviețuitoare la doze mai mari decît DL_{50} ($S_1 = S_2$) (fig. 2).

Tabelul I

(Oxiflavil i.p. la şoareci)

Nr. lot	Doza mg/animal	Număr de animale în lot	Morţi	Vii	Letalitate %
1	95	10	10	0	100
2	85	10	8	2	80
3	75	10	6	4	60
4	65	10	5	5	50
5	55	10	4	6	40
6	45	10	2	8	20
7	35	10	0	10	0

Tabelul II

(Oxină i.p. la şoareci)

Nr. lot	Doza mg/animal	Număr de animale în lot	Morţi	Vii	Letalitate %
1	5,0	10	10	10	100
2	2,5	10	9	1	90
3	1,0	10	7	3	70
4	0,8	10	5	5	50
5	0,5	10	3	7	30
6	0,1	10	0	10	0

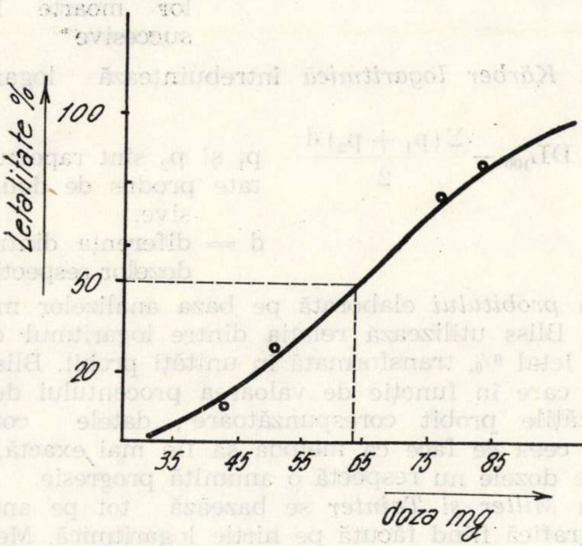


Fig. 1

Metoda de calcul prin sumarea animalelor supravieţuitoare şi moarte are avantajul că (deşi foloseşte un număr mic de animale în lot) conferă o apreciere mai apropiată de real.

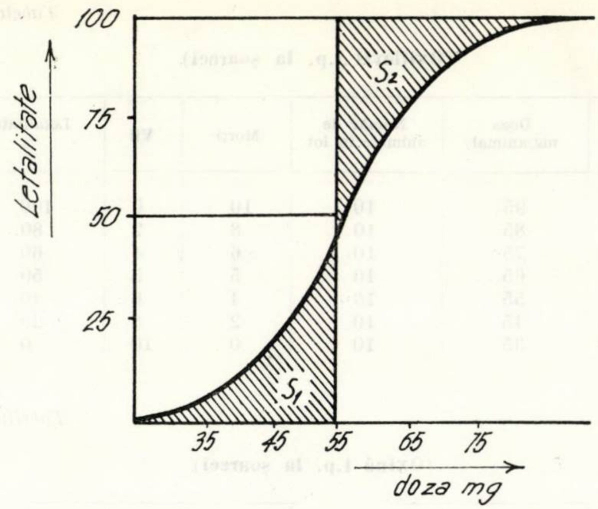


Fig. 2

3. *Metoda Kärber aritmetică* nu necesită determinarea prealabilă a curbei de acțiune caracteristice, în schimb ce cere ca diferența dintre doze să fie constantă. Formula de calcul aplicată este :

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\Sigma(a \cdot b)}{N}$$ în care

N = numărul animalelor în lot

a = diferența dintre două doze succesive

b = media aritmetică a animalelor moarte la două doze succesive

4. *Metoda Kärber logaritmică* întrebuințează logaritmii dozelor după formula :

$$\log DL_{50} = \log DL_{100} - \frac{\Sigma(p_1 + p_2)\,d}{2}$$

p_1 și p_2 sînt raportul de mortalitate produs de două doze succesive.

d = diferența dintre logaritmii dozelor respective.

5. *Metoda probitului* elaborată pe baza analizelor matematice ale lui Gaddum și Bliss utilizează relația dintre logaritmul dozei și frecvența efectului letal %, transformată în unități probit. Bliss (4) a întocmit tabele din care în funcție de valoarea procentului de letalitate se determină unitățile probit corespunzătoare ; datele corespund unei drepte (fig. 5), ceea ce face ca metoda să fie mai exactă, aplicabilă și în cazul în care dozele nu respectă o anumită progresie.

6. *Metoda Miller și Tainter* se bazează tot pe analiza probit, reprezentarea grafică fiind făcută pe hîrtie logaritmică. Metoda dă posibilitatea calculării și a erorii standard după formula :

$$S_{DL_{50}} = \frac{2S}{\sqrt{2N}}$$ în care $2S = DL_{84} - DL_{16}$

N = numărul de animale între DL_{84} și DL_{15} (probiții 6 și 4)

Această metodă foarte simplă necesită puține calcule și are însă dezavantajul că nu utilizează la maximum posibilitățile analizei probit și nu este întotdeauna suficient de obiectivă, datorită trasării aproximative a graficei și folosirii probitului numai în funcție de numărul animalelor.

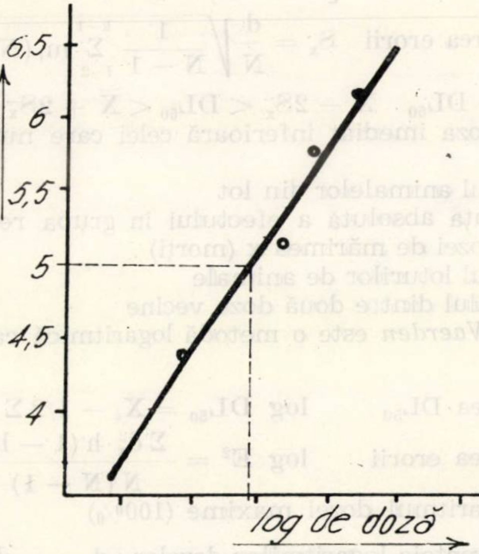


Fig. 3

7. *Metoda nomografică (Litchfild și Wilcoxon)* rezolvă deficiențele metodei anterioare, ușurînd calcularea DL_{50} prin folosirea nomogramelor cu scară funcțională paralelă și curbă Roth (18). Metoda dă formula de calcul și pentru limitele de siguranță ale DL_{50} și ale dreptei trasate.
Limita inferioară de $DL_{50} = DL_{50} : f_{DL_{50}}$;
Limita superioară de $DL_{50} = DL_{50} \times f_{DL_{50}}$

$$\text{Limita de siguranță a pantei } K = \frac{\text{doza maximă}}{\text{doza minimă letală}}$$

Limita inferioară a pantei $= P : f_P$
Limita superioară a pantei $= P \times f_P$
în care f și P reprezintă funcții valorice calculate din nomograme.

Prin această metodă se poate efectua și verificarea concordanței datelor obținute prin calcul cu datele obținute experimental.

Alți autori (11) propun următoarea formulă pentru verificarea dreptei trasate:

$$K = \frac{\Sigma X \cdot N(m - v)^2}{\Sigma X \cdot N}$$ în care X = un coeficient calculat din nomograme
N = numărul animalelor în lot
m = numărul animalelor moarte
v = numărul animalelor vii.

8. O metodă nomografică mai simplificată este cea dată de Freund și Apostol (6), DL_0, DL_{50} și DL_{100} citindu-se direct pe nomograme reticulare (16) în funcție de numărul total de animale, numărul animalelor moarte și dozele folosite.

9. *Metoda Livşiţ* cere un număr egal de animale în loturi (N = constant) şi interval constant între doze (d = constant). Formulele de calcul sînt:

a) pentru DL_{50} $$DL_{50} = \left[X_k - \frac{d}{2}\right] - \frac{d}{N}\sum_{i-2}^{k-1} m_i$$

b) pentru calcularea erorii $$S_x = \frac{d}{N}\sqrt{\frac{1}{N-1}\sum_{i-2}^{k-1} m_i (N - m_i)}$$

c) pentru limitele DL_{50} $\overline{X} - 2S_x < DL_{50} < \overline{X} + 2S_{\bar{x}}$

în care X_k este doza imediat inferioară celei care nu provoacă mortalitate 100%

N = numărul animalelor din lot

m_i = frecvenţa absolută a efectului în grupa respectivă prin acţiunea dozei de mărimea x (morţi)

k = numărul loturilor de animale

d = intervalul dintre două doze vecine

10. *Metoda Waerden* este o metodă logaritmică care foloseşte următoarele formule:

a) pentru calcularea DL_{50} $$\log DL_{50} = X_s - 1/2\,\Sigma\, d_x \cdot h$$

b) pentru calcularea erorii $$\log E^2 = \frac{\Sigma\, d_x^2 \cdot h\,(1 - h)}{N\,(N-1)}$$

în care X_s = logaritmul dozei maxime (100%)

d_x = diferenţele logaritmilor dozelor : $d_{n+1} - d_{n-1}$

h = coeficientul de mortalitate

N = numărul animalelor în lot.

11. În cazul în care substanţele sînt insolubile în apă, interesează şi toxicitatea solventului folosit. Toxicitatea substanţei se apreciază prin diferenţa dintre DL_{50} a substanţei dizolvată în solventul respectiv şi DL_{50} a solventului. Jacob (9) propune următoarea formulă de calcul:

$$DL_{50} = \frac{P_a \cdot DL_{50a}}{DL_{50s} - P_s}$$ în care P_a = doza amestecului

DL_{50a} = toxicitatea amestecului

P_s = doza solventului

DL_{50s} = toxicitatea solventului

Metodele expuse s-au aplicat într-o serie de experimente acute la evaluarea DL_{50} şi rezultatele sînt redate în tabelul III.

Metodele folosite dau valori apropiate, plecînd de la aceleaşi date, prin urmare pot fi utilizate foarte bine oricare din ele la aprecierea DL_{50}. Metodele Livşiţ, Waerden şi nomografică permit calcularea şi a limitelor de siguranţă şi a erorii ± %. Stabilirea acestor intervale este importantă deoarece înlesnesc extrapolarea dozelor.

Un rezultat cert la o anumită specie trebuie să rezulte dintr-un număr mare de indivizi experimentaţi şi se exprimă ţinînd cont pe de o parte de valoarea tipică pe care o reprezintă media aritmetică şi pe de altă parte de repartiţia rezultatelor individuale faţă de această medie. După indicaţiile lui V. Galea este necesară verificarea DL_{50} pe cel puţin 50—100 animale, împărţite în loturi a cîte 10—20, stabilindu-se deviaţia faţă de valoarea calculată.

Tabelul III

Valorile DL_{50} la şoareci (i.p.) (mg/kilocorp)

Nr. crt.	Substanţa	Metoda Trevan	Metoda Behrens	Metoda Kärber aritmetică	Metoda Kärber logaritmică	Metoda probit	Metoda nomografică	Metoda Livşiţ	Metoda Waerden
1	Oxiflavil	3282,8	3282,8	3282,8	2994,9	3186,8	3181,8	3282,8	3308,5
2	Hidrazida ac. flavon 7 oxiacetic	2161,6	2216,3	2229,7	2560,0	2270,2	2270,2	2227,5	2308,1
3	N-acetil-N (flav.-7-oxiacet.) hidrazina	5428,6	5714,2	5595,2	6502,8	5476,1	5357,1	5595,2	5897,6
4	N-cianacet-N (flav.-7-oxiacet.) hidraz.	820,9	820,9	666,6	950,4	838,8	809,5	809,5	850,2
5	N-(flav.-7-oximetil) etiluretan	1139,5	1116,7	1139,5	1245,5	1093,0	1093,0	1093,0	1121,1
6	7-Hidroxiflavona	1405,7	1354,2	1354,2	1463,5	1354,2	1364,5	1364,5	1380,1
7	ω-4-dibenzoil rezacetofenona	1428,4	1428,4	1467,0	1478,5	1373,6	1373,6	1378,4	1473,6
8	Esterul etilic al ac. fenoxiacetic	670,2	621,6	670,2	492,1	665,4	648,6	670,2	690,0
9	8-Hidroxichinolona (oxina)	43,0	48,0			43,0	43,0		45,3
10	Saprosan	145,6	138,0	135,0	148,9	131,0	131,0	135,0	128,6
11	Cifoform	256,0	236,0	237,0	216,0	230,3	230,0	224,0	240,8
12	5-7 Dibromoxina	685,7	742,8			657,1	657,0		788,0
13	5-7 Dicloroxina	439,0	461,0			428,0	428,0		450,5

Doza letală fiind criteriu de bază al toxicităţii trebuie confirmată pe mai multe specii de animale şi cu o anumită mînă de lucru, ţinînd seama de dispersia reacţiilor de la specie la specie, de la individ la individ, de calea de administrare şi condiţiile în care sînt îngrijite animalele, precum şi sezonul cînd se experimentează substanţele.

Concluzii

— În lucrarea de faţă au fost prezentate 11 metode de calcul pentru a se arăta preocupările specialiştilor şi importanţa ce se acordă dozei medii letale.

— Din observaţiile noastre rezultă că marea majoritate a metodelor dau valori apropiate, diferenţele nefiind semnificative. Avînd în vedere interpretarea dozelor prin extrapolare se recomandă metoda de calcul cea mai adecvată şi în special cele care precizează limitele de siguranţă ca : probit, nomografică şi Livşiţ.

BIBLIOGRAFIE

1. ARIEŞAN M. — Teză de doctorat, Fac. de Farmacie, I.M.F. Cluj, 1970.
2. BELENKII M. L. — Elementi kolicestvenoi oţenki farmakologhicescovo affecta, A. Inst. Med. lit. Leningrad, 1963, cap. III, p. 81—138.
3. BEHRENS I. — *Arch. Exp. Pathol.*, 1929, 140, 237.
4. BLISS C. I. — *Ann. appl. Biol.*, 1935, 237.
5. COVALEVSCHI C. L. — Îngrijirea animalelor de laborator, Ed. de stat, Bucureşti, 1952.
6. FREUND S., APOSTOL SIMONA — *Igiena (Buc.)*, 1967, *XVI*, 12, 415—418.
7. GALEA V., ARIEŞAN M., IONESCU GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1967, 11, 655—659.
8. GALEA V., PREDA N. — *Farmacia (Buc.)*, 1969, *XVII*, 3, 135—145.
9. JACOB A. — *Rev. Pathologie Comparée*, 1966, 778, 311—313.
10. KÄRBER H. — *Arch. Exp. Pathol.*, 1931, 162, 480.

11. KULIKOV M. A., MALASHENKO YU. P. — *Farmakol. i. Toksikol.*, 1966, 5, 621—624.
12. LITCHEFIELD J. T., WILCOXON A. V. — *J. Pharmacol Exptl. Therap.*, 1949, 96, 99—113.
13. LIVŞIŢ P. Z. — *Farmakol. i Toksikol.*, 1966, 1, 113—117.
14. MORRISON F. O. Grundriss der Biologischen Statistik, Vierte Auflage, Jena, 1961, 1, cap. 77, p. 555.
15. MUREŞAN V., SIMIONOVICI M. — Standardizarea biologică a medicamentului, Ed. medicală, Bucureşti, 1955, p. 381—402.
16. PENTKOVSKI M. V. — Nomograme, Ed. Teh. Bucureşti, 1956.
17. POPA L. — Teză de doctorat, Fac. de Farmacie, I.M.F. Cluj, 1970.
18. ROTH Z. — Ceskoslovenska Fysiologie, 1961, 5, 408.
19. TREVAN J. W. — *Proc. Roy. Soc. London*, 1927, 101, 712, 483 ; B.A. 1929, 3, 1 781.
20. VAN DER WALRDEN B. L. — *Arch. Exp. Path. u Pharmak.*, 1940, 195, 389.
21. VELEA ST. — Calcul nomografic în practica medicală şi farmaceutică, Ed. medicală, Bucureşti, 1966, p. 92—107.

Articol intrat în redacţie la 12.II.1973.

Indicele de clasificare : 615.035.1 : 547.814.5

RÉSUMÉ

V. Galea, Maria Arieşan, Letiţia Popa — ÉTUDE COMPARATIVE DES MÉTHODES D'ÉVALUATION DU DL_{50}

Le travail comprend une étude critique sur les méthodes d'évaluation du DL_{50}, appliquées pour la détermination de la toxicité aiguë de quelques dérivés de flavones et 8-hydroxyquinoline.

En se basant sur un riche matériel expérimental, on arrive à conclure que les résultats obtenus avec les diverses méthodes sont rapprochés, les différences de valeur n'étant point significatives.

Les auteurs recommandent cependant les méthodes suivantes : probit, nomographique ou de Livşiţ, qui permettent aussi le calcul des limites de sûreté du DL_{50}. L'établissement de ces intervalles s'avère important pour l'extrapolation plus exacte des doses ainsi que pour l'estimation du risque de nocivité.

SUMMARY

V. Galea, Maria Arieşan, Letiţia Popa — A COMPARATIVE STUDY OF THE METHODS EMPLOYED IN THE EVALUATION OF DL_{50}

In this study a critical analysis is made of the methods employed for the evaluation of DL_{50} as applied in the determination of the acute toxicity of some derivatives of flavones and of 8-hydroxiquinoline. On the basis of abundant experimental data it is concluded that the results obtained with various methods are similar and that the differences are not significant. The authors recommend the probit method as well as the nomographic or the Lipshitz methods that allow for an estimation of the security limits of DL_{50}. The establishment of these intervals is important for a more exact extrapolation of the doses and for the evaluation of the nocivity risk.

РЕЗЮМЕ

В. Галя, Мария Ариешан, Летиция Попа — СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОВ УСТАНОВЛЕНИЯ ДЛ—50

В статье критически рассматриваются методы установления ДЛ—50, применяемые при определении остpои токсичности некоторых производных флавонов и 8-гидроксихихинолина.

На основании богатого экспериментального материала авторы приходят к выводу, что результаты полученные при помощи различных методов являются весьма сходными и соответствующие различия являются незначительными.

Все-же авторы рекомендуют следующие методы: перобит, номографический метод или метода Лившицы, позволяющие вычислить также и пределы безвредности ДЛ—50. Установление этих пределов является важным при более точной экстраполяризации соответствующих доз и оценки степени вредности.

Caracterizarea mucilagiului din frunzele de Helianthemum sp. (Cistaceae)

J. Máthé G. Rácz

Facultatea de farmacie, I.M.F. Tîrgu-Mureș

REZUMAT *A fost izolată o polizaharidă acidă din extractul apos alcalinizat al frunzelor de* Helianthemum sp. (Cistaceae) *prin precipitare repetată cu etanol acidulat. Polizaharida s-a dovedit omogenă, la fracționarea pe gel de Sephadex G-200. La determinarea masei moleculare prin metoda gelfiltrării (Sephadex G-200) a dat valoarea de* $\overline{M}_n = 105\ 000$, $\overline{DP}_n = 668$.

Poliglucida acidă este formată din xiloză 10,60%, arabinoză 31,43%, ramnoză 15,00%, galactoză 21,53% și acid galacturonic 21,44%, iar raportul lor molar este de 1 : 3 : 1,3 : 1,7 : 1,5.

Helianthemum sp. (Cistaceae)
Mucilоginoase
Gelfiltrare

Intr-o lucrare anterioară (4) am descris compoziția chimică a substanțelor mucilaginoase din frunzele de *Helianthemum sp.* Este vorba — după cum am arătat — de o nouă materie primă pentru obținerea de substanțe mucilaginoase.

Pentru caracterizarea mucilagiului am izolat mucilagpolizaharidele din *Helianthemum sp.* și am determinat unele proprietăți fizico-chimice ale acestora.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

1. Obținerea mucilagiului liofilizat

La izolarea mucilagpolizaharidelor am aplicat schema lui Tomoda și Uno (6) modificată de noi.

Frunzele de *Helianthemum sp.* (50 g) se macerează cu apă distilată (950 ml), timp de 24 de ore, la temperatura camerei. Maceratul se filtrează prin tifon și se presează. Filtratul se tratează cu NaOH pînă la concentrația de 0,2%. Se formează un precipitat (substanțele balast) care se separă de supernatant prin centrifugare la 5 000 rotații/min., timp de 40 de minute la 5°. Supernatantul se dializează în tuburi de celofan la apă curgătoare timp de 4 zile, apoi se adaugă alcool absolut (1 500 ml) conținînd 1% HCl. Precipitatul format se elimină prin centrifugare, apoi se dispersează în apă (30 ml), din care lichid, poliglucidele acide au fost obținute prin precipitare cu alcool absolut și apoi centri-

fugate. După repetarea de trei ori a acestui procedeu, precipitatul se spală cu alcool absolut și se usucă în exicator. Se dispersează în 1 ml apă distilată și se liofilizează.

2. Fracționarea poliglucidelor acide

Pentru fracționarea poliglucidelor acide din mucilagiul liofilizat s-a ales metoda gelfiltrării pe Sephadex G-200 introdusă de Flodin (2).

Sephadex-ul G-200 (Pharmacia Co), după o pregătire prealabilă, se îmbibă în formiat de amoniu 0,1 M, timp de 48 de ore, apoi se pregătește o coloană cromatografică. Coloana întrebuințată de noi are o mărime de 2,12 × 63 cm. Pe coloana pregătită se aplică 4 ml din soluția mucilagiului liofilizat 0,2%. Eluția se face cu formiat de amoniu 0,1 M (după Tomoda și colab.) (5, 6). Au fost colectate cîte 5 ml din fracțiuni și analizate prin metoda acid fenolsulfuric (1).

3. Determinarea greutății moleculare

Determinarea greutății moleculare a fost făcută prin metoda gelfiltrării (2). În acest scop s-a întocmit o curbă de calibrare cu ajutorul fracțiunilor de dextran standard, cu greutăți moleculare cunoscute, iar masa moleculară a polizaharidului respectiv se calculează cu ajutorul curbelor de calibrare.

4. Determinarea glucidelor componente

Poliglucidele au fost hidrolizate cu H_2SO_4 1 N la 100°, timp de 24 de ore, apoi neutralizate cu carbonat de bariu. Filtratele au fost trecute printr-o coloană de schimbători de ion Amberlite I.R. 120 (H^+) de 1,5 × 15 cm. Eluatul se evaporă pe baia de apă, reziduul servește la efectuarea determinării zaharurilor componente.

Componenții glucidici ai mucilagiilor se determină cel mai bine prin cromatografie pe hîrtie (3), combinată cu o metodă colorimetrică.

Condiții de lucru : hîrtie Whatman 1, tehnica ascendentă, solvent butanol-piridină-apă (3 : 2 : 1,5). Conținutul componenților glucidici s-a stabilit după eluarea glucidelor din hîrtie cu apă și tratarea acesteia cu acidul fenolsulfuric (1).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Substanțele mucilaginoase au fost extrase cu apă, iar după tratarea cu hidroxidul de sodiu din supernatant, prin precipitare repetată cu etanol acidulat, s-a izolat un polizaharid acid.

Polizaharidul acid astfel obținut din frunzele de *Helianthemum sp.* se prezintă sub formă de pulbere albă, care se dizolvă în apă la pH 7,2. Conținutul în cenușă 1,33 g%.

Polizaharidul s-a dovedit omogen la fracționarea pe gel de Sephadex G-200. Din diagrama de eluție a produsului fracționat se observă prezența unei max la $V_e = 80$ ml (fig. 1).

După eliminarea fracțiunii principale în eluat se mai pot pune în evidență glucide, dar fără maxim, care se explică prin absorbția substanțelor mai viscoase de Sephadex (2).

Determinarea greutății moleculare a polizaharidului acid s-a făcut prin extrapolarea volumului de eluție (V_e) pe ordonata curbei etalon (fig. 2).

Determinarea cantitativă a componenților glucidici din polizaharidul izolat prin metoda cromatografiei pe hîrtie a dat următoarele valori: galactoză 21,35%, arabinoză 31,43%, xiloză 10,60%, ramnoză 15,00%

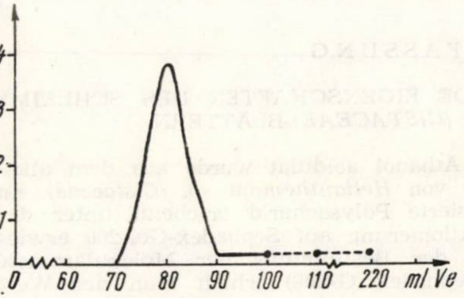


Fig. 1

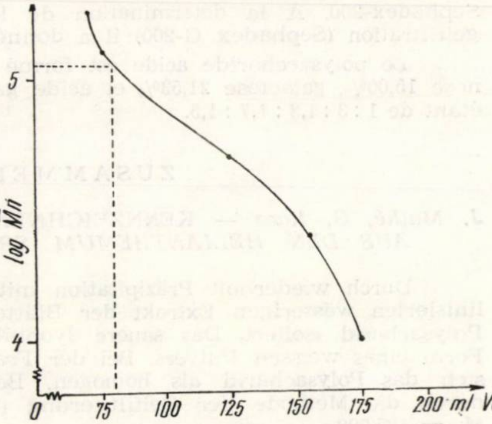


Fig. 2

Fig. 1. — Diagrama de eluție a poliglucidului acid din frunzele de *Helianthemum sp.* Coloana Sephadex G-200 2,12 × 63 cm. Eluant format de amoniu 0,1 M. Rata de flux 15 ml/oră.

Fig. 2. — Curba-etalon (relația dintre log $\overline{M}_n$ și V_e). Greutatea moleculară găsită este de $\overline{M}_n = 105\,000$, care corespunde la un grad de polimerizare $\overline{DP}_n = 668$, dacă un rest de glucid se socotește că este de M = 157.

și acidul galacturonic 21,44%. Rezultatele au fost calculate cu ajutorul curbelor de calibrare. Raportul molar calculat: xiloză-arabinoză-ramnoză-galactoză-acid galacturonic (1 : 3 : 1,3 : 1,7 : 1,5). Din rezultatele obținute se remarcă valorile egale la acidul galacturonic și galactoză, respectiv cantitatea mare de arabinoză față de xiloză și ramnoză.

CONCLUZII

Aplicînd metoda gelfiltrării la studiul substanțelor mucilaginoase din frunzele de *Helianthemum sp. (Cistaceae)* am constatat că componentul principal este o polizaharidă acidă macromoleculară, de care depind proprietățile fizico-chimice ale mucilagiului.

BIBLIOGRAFIE

1. DUBOIS M., GILLES K. A., HAMILTON J. K., REBERS P. A., SMITH F. — *Anal. Chem.*, 1956, *28*, 35.
2. FLODIN P. — Dextran gels and their application in gel filtration, *Pharmacia Uppsala Sweden*, 1962.
3. MÁTHÉ J. — Lucrare prezentată la A VIII-a sesiune științifică a cadrelor didactice, I.M.F. Tîrgu Mureș, 1971 (volumul de rezumate, p. 179).
4. MÁTHÉ J., RÁCZ G. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, *20*, 8, 493.
5. TOMODA M., YOSHIDA Y., TANAKA H., UNO M. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1971, *19*, 2 173.
6. TOMODA M., UNO M. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1971, 19, 1 214.

Indicele de clasificare: 165.32 *Helianthemum sp.*

RÉSUMÉ

J. Mathé, G. Rácz — LA DÉFINITION DU MUCILAGE CONTENU DANS LES FEUILLES DE *HELIANTHEMUM SP. (CISTACEAE)*

On a isolé un polysaccharide à partir de l'extrait aqueux alcalinisé des feuilles de *Helianthemum sp. (Cistaceae)* par précipitation répétée à l'éthanol acidulé. Le polysaccharide acide liophylisé se présente sous forme de poudre blanche. Le polysaccharide s'est avéré homogène au fractionnement sur gel de Sephadex-200. À la détermination de la masse moléculaire par la méthode de gelfiltration (Sephadex G-200) il a donné la valeur de M_n = 105 000.

Le polysaccharide acide est formé de xylose 10,60, arabinose 31,43%, rhamnose 15,00%, galactose 21,53% et acide galacturonique 21,44%, leur rapport molaire étant de 1 : 3 : 1,3 : 1,7 : 1,5.

ZUSAMMENFASSUNG

J. Mathé, G. Racz — KENNZEICHNENDE EIGENSCHAFTEN DES SCHLEIMS *AUS DEN HELIANTHEMUM SP. (CISTACEAE)*-BLÄTTERN

Durch wiederholt Präzipitation mit Äthanol acidulat wurde aus dem alkalinisierten wässerigen Extrakt der Blätter von *Helianthemum sp. (Cistaceae)* ein Polysacharid isoliert. Das sauere lyophilisierte Polysacharid erscheint unter der Form eines weissen Pulvers. Bei der Fraktionierung auf Sephadex-Gel-200 erwies sich das Polysacharid als homogen. Bei der Bestimmung der Molekularmasse durch die Methode der Gelfiltrierung (Sephadex G-200) erhielt man den Wert M_n = 105 000.

Das sauere Polysacharid ist gebildet aus 10,60% Xylose, 31,43% Arabinose, 15,00% Ramnose, 21,53% Galaktose und 21,44% Galakturonsäure und ihr molares Verhältnis ist 1 : 3 : 1,3 : 1,7 : 1,5.

SUMMARY

J. Mathé, G. Racz — CHARACTERIZATION OF THE MUCILAGE FROM THE LEAFS OF *HELIANTHEMUM SP. (CISTACEAE)*

A polysaccharide substance was isolated from the aqueous extract of the leafs of *Helianthemum sp. (Cistaceae)* by repeated precipitation with acidulated ethanol. The lyophillized acidic polysaccharide presents under the aspect of a white powder. It was proved to be homogenous during the fractioning on Sephadex G-200 gels. Determination of the molecular mass by the gel-filtration method (also on Sephadex G-200) indicated a value of M_n = 105 000. This acidic polysaccharide is formed of xylose (10,60%), arabinose (31,43%), rhamnose (15,00%), galactose (21,53%) and glycuronic acid (21,44%). The molar ratio of these substances is 1 : 3 : 1,3 : 1,7 : 1,5.

РЕЗЮМЕ

Ж. Матэ, Г. Рачь — ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСОДЕРЖАЩЕЙСЯ КОМПОНЕНТОВ, В ЛИСТЬЯХ *HELIANTHUM SP. (CISTACEAE)*

Авторы выделели посахарид из водно-щелочной вытяжки листьев *Helianthum sp. (Cistaceae)* путем повторного осаждения при помощи подкисленного этанола. Лиофилизированный кислый полисахарид имеет форму белого порошка; он оказался гомогенным при фракционировании на геле Sephadex-200.

При определении молекулярной массы при помощи гельфильтровального метода (Sephadex-200) были получены значения M=105.000.

Чистый полисахарид состоит из ксилозы — 10,60 %, арабинозы — 31,43 %, рамнозы — 15,00 %, галактозы — 21,53 % и галактуроновой кислоты — 21,44 % а их молекулярное отношение, равно 1:3:1,3:1,7:1,5.

Observații asupra dezvoltării structurii corelată cu evoluția morfologică la specia Rumex Obtusifolius L. în primul an. Partea hipocotilee

C. Burduja, Eliza Ghiuru

Laboratorul de Botanică farmaceutică al Facultății de Farmacie, Iași

REZUMAT *Scopul lucrării este de a descrie schimbările morfologice și evoluția structurii părții hipocotilee, începînd imediat după germinare și pînă la încheierea primului ciclu biologic (primul an de viață). Acest procedeu, de altfel cunoscut, are marele avantaj că permite să se stabilească cu mai multă precizie valoarea morfologică a organelor mature, precum și natura exactă (proveniența) a zonelor topografice și a unor țesuturi din aceleași organe.*

Referitor la dezvoltarea structurii, s-a urmărit constituția histo-anatomică la diferite niveluri ale părților subterane și anume a rădăcinii și axului hipocotil în stadiul de structură primară, în etapa de trecere la structura secundară, diferitele momente ale perioadei cu structură secundară precum și particularitățile procesului de îngroșare.

Aceste date de histo-anatomie vor putea constitui indicații pentru precizarea topografică prin metode adecvate a diferitelor principii active.

Plante medicinale

Rădăcina plantelor din genul Rumex nu a fost obiectul unor cercetări speciale morfoanatomice ; faptul a fost semnalat în lucrările anterioare (2, 3). Pentru expunerea observațiilor folosim următoarea nomenclatură : termenul *colet* este utilizat în înțelesul (13) de la nivelul plantei unde epiderma este în contact cu stratul pilifer (rizoderma). *Nod cotiledonar* este nivelul de inserție al cotiledoanelor. *Partea hipocotilee* este toată porțiunea plantei de sub acest nivel ; aceasta se compune din *tulpina hipocotilee* (hipocotil, tigelă) partea plantulei cuprinsă între nodul cotiledonar și colet și din radiculă (rădăcină primară). *Partea epicotilee* este unitatea morfologică formată deasupra nodului cotiledonar. *Teaca cotiledonară* este formațiunea cu aspect de cupă mică, rezultată prin concreșterea laterală a porțiunii bazale, mai dilatată, a celor 2 pețioluri cotiledonare.

Procedeu de lucru. Fructele au fost puse la germinat, în capsule Petri, pe sugativă umectată, la temperatura camerei și în sol sub cerul liber, în luna mai. Materialul a fost fixat în alcool 70% începînd cu plantule cu 2 cotiledoane și continuînd, pînă la cele ajunse în stadiul final al primului an, „faza de rozetă“ (4). Secțiunile s-au efectuat cu microtomul de mînă și parafină.

REZULTATE

Germinația (apariția radiculei), la fructele din Petri începe la 5—6 zile. La cele din cîmp, proporția medie este de 27%, maxima 43%, iar minima de 15%. Germinația este epigee și eșalonată pe o durată de 6—7 (8) zile.

Plantule nr. 1 ; cu 2 cotiledoane curînd după germinare (planșa I). Acestea au o lungime de 1—2 cm. Radicula este prevăzută cu peri absorbanți de la 1—2 mm de limita scufiei (lungă de 0,5—0,7 mm) și pînă la colet. În apropierea (cca. 1 mm) coletului, grosimea radiculei se dublează brusc. Coletul se recunoaște datorită acestei îngroșări a limitei regiunii cu peri absorbanți și faptului că la nivelul lui rămîne fixată anexa fructului din perigonul persistent. Hipocotilul (de o grosime dublă cît a rădăcinii) este cilindric, de lungime variabilă cu adîncimea la care s-au aflat fructele în pămînt și anume între 5—25 mm, în medie 15 mm ; peste nivelul solului se ridică puțin (1—2 mm) căpătînd o ușoară culoare alb-roșiatică. În apropierea nodului cotiledonar se dilată brusc și se continuă cu o scurtă teacă cotiledonară, formată din concreșterea pețiolurilor celor 2 cotiledoane opuse. Pețiolul se continuă cu un limb eliptic pînă la oval-eliptic. În acest stadiu, complexul epicotiledonar nu este aparent, fiind cuprins în teaca cotiledonară. Dimensiunile celor două părți ale cotiledonului, în cîteva etape, sînt redate în tabelul I.

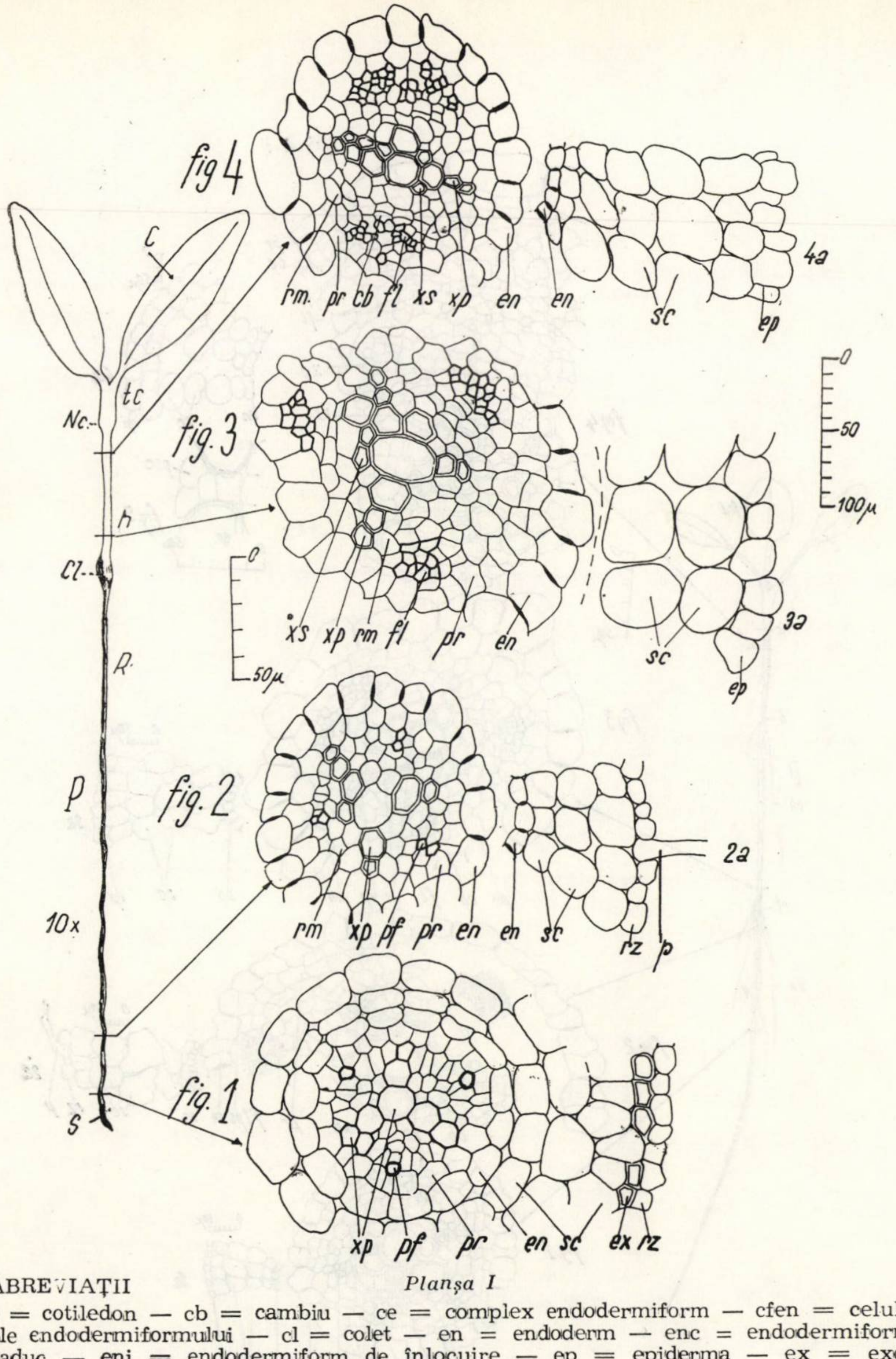
Tabelul I

Dimensiunile cotiledoanelor (în mm)*

Pl. cu 2 cot.			Pl. cu 1 fr.			Pl. cu 2 fr.			Pl. cu 3 fr.			Pl. cu 4 fr.		
limb		peț.	limb.		peț.	limb		peț.	limb.		peț.	limb.		peț.
lung.	lat.		lung.	lat.		lung.	lat.		lung.	lat.		lung.	lat.	
7,08	2	3	8,34	2,64	5,27	9,16	3,09	5,48	10,44	3,48	6,58	9,8	3,4	7,5

* Pl. = plantă ; cot. = cotiledon ; fr. = frunză ; peț. = pețiol

Rădăcina. În regiunea netedă (fig. 1), întîlnim : rizodermul, un strat de celule dispuse regulat ; exodermul unistratificat cu pereții celulari ușor îngroșați ; scoarța parenchimatică formată din 3—4 straturi de celule mari, cele interne cu dispoziție regulat radiară, cu meaturi mici ; endodermul, celule alungite ușor tangențial, fără benzi caspariene ; periciclul monostratificat ; grupe de floem primar, cuprinzînd cîte un vas de protofloem cu pereții îngroșați ; lame de xilen proto și metaxilem situate în poziție radiară cu un vas mare axial, în stare de lemn imatur ; țesut conjunctiv (raze medulare) cu pereții celulari subțiri. Rădăcina este de tip triarh. *În partea inferioară a regiunii pilifere* se remarcă (fig. 2, 2a) : prezența perilor absorbanți, lipsa unui strat exodermic, formarea benzilor caspariene, creșterea numărului de elemente de protofloem colabat. *Nivel la partea superioară a regiunii pilifere.* Sînt de semnalat, față de nivelul anterior analizat, apariția de rare diviziuni pericline în periciclu ; inițierea unor arcuri cambiale scurte la fața internă a floemului care produc primele vase de lemn secundar ; îngroșarea și lignificarea centripetă a vaselor de xilen. *Hipocotil.*



ABREVIAŢII *Planşa I*

c = cotiledon — cb = cambiu — ce = complex endodermiform — cfen = celule ale endodermiformului — cl = colet — en = endoderm — enc = endodermiform caduc — eni = endodermiform de înlocuire — ep = epiderma — ex = exoderm — fc = fascicul cotiledonar — fl = floem — fr = frunză — h = hipocotil — l = lacună — lbf = libriform — lbi = libriform imatur — no = nod cotiledonar — o = oroheea — p = păr absorbant — P = plantulă — Pf = protofloem — pp = parenchim periciclic — pr = periciclu — ps = pereţi de sprijin — psc = păr secretor — R = rădăcină.

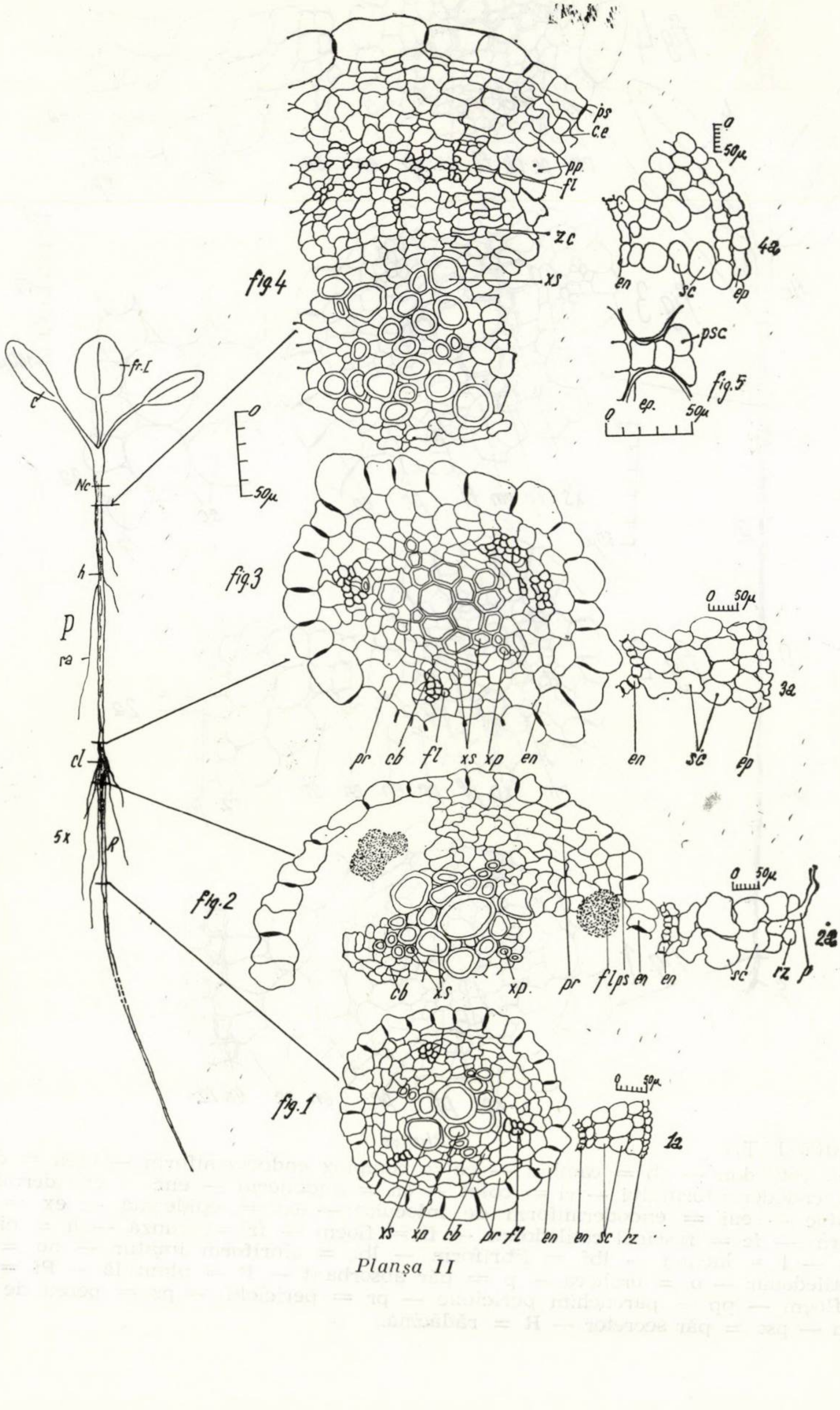


fig.4
ps
c.e
pp.
fl
zc
xs
0
50μ
4a
en
sc
ep
psc
fig.5
0
ep.
50μ
fr.I
c
Nc
h
P
ra
cl
5x
R
fig.3
pr
cb
fl
xs
xp
en
0 50μ
3a
en
sc
ep
fig.2
cb
xs
xp.
pr
fl
ps
en
en
0 50μ
sc
rz
p
2a
fig.1
0 50μ
1a
xs
xp
cb
pr
fl
en
en
sc
rz

Planşa II

La un *nivel din partea bazală* (fig. 3, 3a) structura este asemănătoare cu a rădăcinii de la nivel superior. Este o situație identică cu aceea descrisă (13) la plantula de *Echinops ritro* și altele. Faptul concordă, de asemenea, cu cazurile în care trecerea de la rădăcină la tulpină are loc (1) în hipocotil. Pătura protectoare este o epidermă formată din celule cu pereții subțiri ; scoarța constă din 4—5 straturi de celule mari, cu colțuri rotunjite ; pereți subțiri ; endodermul cu benzi caspariene ; periciclul monostrat, prezintă diviziuni pereicline în puține celule ; aparatul conducător este tot triarh. Cambiul a inițiat primele vase. *La un nivel din treimea superioară* (fig. 4, 4a), aparatul vascular apare de tip diarh prin dispariția unei lame de lemn, acest tip fiind mai evoluat (cf. 1). La ambele fețe ale lamei de lemn primar s-au produs primele elemente vasculare secundare într-o poziție „suprapusă" (1, 5, 13). Floemul se dispune în 2 calote opuse.

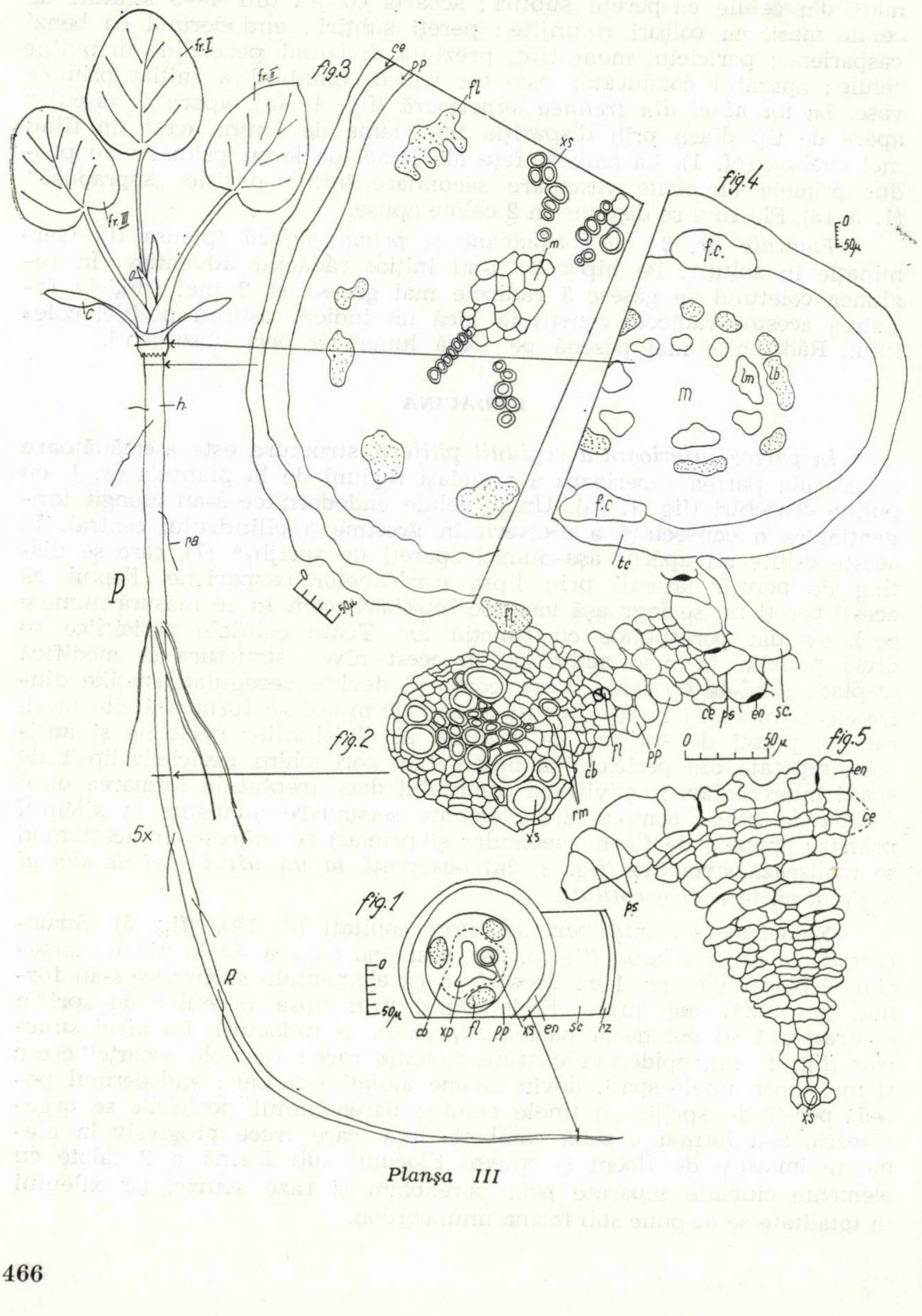
Plantule nr. 2 : cu cotiledoane și prima frunză (planșa II). Germinație în soluție. Pe hipocotil s-au inițiat rădăcini adventive. În regiunea coletului se găsesc 3 radicele mai groase și 2 mai subțiri ; folosirea acestor radicele constituie încă un indiciu asupra poziției coletului. Rădăcinile mai posedă pe toată lungimea peri absorbanți.

RĂDĂCINA

În partea inferioară a regiunii pilifere, structura este asemănătoare cu cea din partea superioară a aceleiași regiuni de la plantula nr. 1, cu puține deosebiri (fig. 1, 1a). Unele celule endodermice s-au alungit tangențial ca o consecință a creșterii în grosime a cilindrului central. În aceste celule au apărut așa-numiți „pereți de sprijin" (7), care se disting de pereții laterali prin lipsa cordoanelor caspariene. Faptul că acești pereți nu se îngroașă lasă loc întrebării cam în ce măsură numele ce li s-a dat corespunde cu funcția lor. Toate celulele periciclice se divid periclin în mod activ. De la acest nivel, structura se modifică treptat : celulele corticale cresc, conturul devine neregulat, spațiile dintre ele se măresc ; în toate celulele endodermului se formează cîte unul, rar doi pereți de sprijin ; ca rezultat al diviziunilor pericline și anticline repetate din periciclu ia naștere un parenchim periciclic lipsit de spații intercelulare ; activitatea cambiului duce treptat la formarea unui *cordon de xilem* compus din elemente secundare adăugate la xilemul primar ; grupele de floem (secundar și primar) se măresc. În acest mod se realizează structura (fig. 2, 2a) observată *la un nivel mai de sus al regiunii pilifere. Hipocotilul).*

Epiderma prezintă peri secretori capitați (8, 14), (fig. 5). Structura de la *nivelul bazal* (fig. 3, 3a), seamănă cu cea de la nivelul superior al plantulelor nr. 1 cu deosebirea că elementele secundare s-au format în număr mai mare. Endodermul prin lipsa pereților de sprijin contrastează cu cel de la partea superioară a rădăcinii. La *nivel superior* (fig. 4, 4a), epiderma conține stomate rare ; celulele scoarței cresc și mai mult, unele spații devin lacune alungite radiar ; endodermul posedă pereți de sprijin în unele celule ; parenchimul periciclic se organizează. S-a format o zonă cambială lată, care trece progresiv în elemente imature de floem și xilem. Floemul sub formă a 2 calote cu elemente ciuruite separate prin parenchim și raze scurte, iar xilemul în totalitate se dispune sub forma unui cordon.

Plante nr. 3 cu cotiledoane veștede și 2—3 frunze (cu limbul de cca. 1 cm) (planșa III).



Planșa III

Rădăcina. La un nivel din apropierea vîrfului, se observă structura primară (fig. 1) şi iniţierea celei secundare. *La nivel superior* (fig. 2), faţă de plantulele analizate, are loc exfolierea progresivă a scoarţei, în afară de endoderm. Celulele au devenit treptat mai mari, spaţiile intercelulare au crescut iar pereţii par să fi suferit (cel puţin parţial) un proces de maceraţie (gelificare) ; ca urmare, scoarţa se desprinde de pe partea centrală a organului, începînd mult mai de jos, sfîşiată sub forma unor benzi. S-a format un parenchim periciclic cu mici spaţii intercelulare.

Hipocotilul. În partea superioară (aproape de nodul cotiledonar) (fig. 3), scoarţa poate exista încă sau poate să se fi exfoliat. Se pare că exfolierea se face acopet. Celulele endodermului (fig. 5) sînt mari, de contur variat şi în multe s-au format pereţi de sprijin între care, uneori membrana descrie bucle, dovada unei creşteri ulterioare formării pereţilor în cauză. Unele celule endodermice au pereţii invaginaţi, semn că se află în preajma exfolierii. Sub endoderm s-a constituit „complexul endodermiform", pe seama diviziunilor din periciclu nu şi din endoderm cum se putea crede şi s-a afirmat (2, 3).

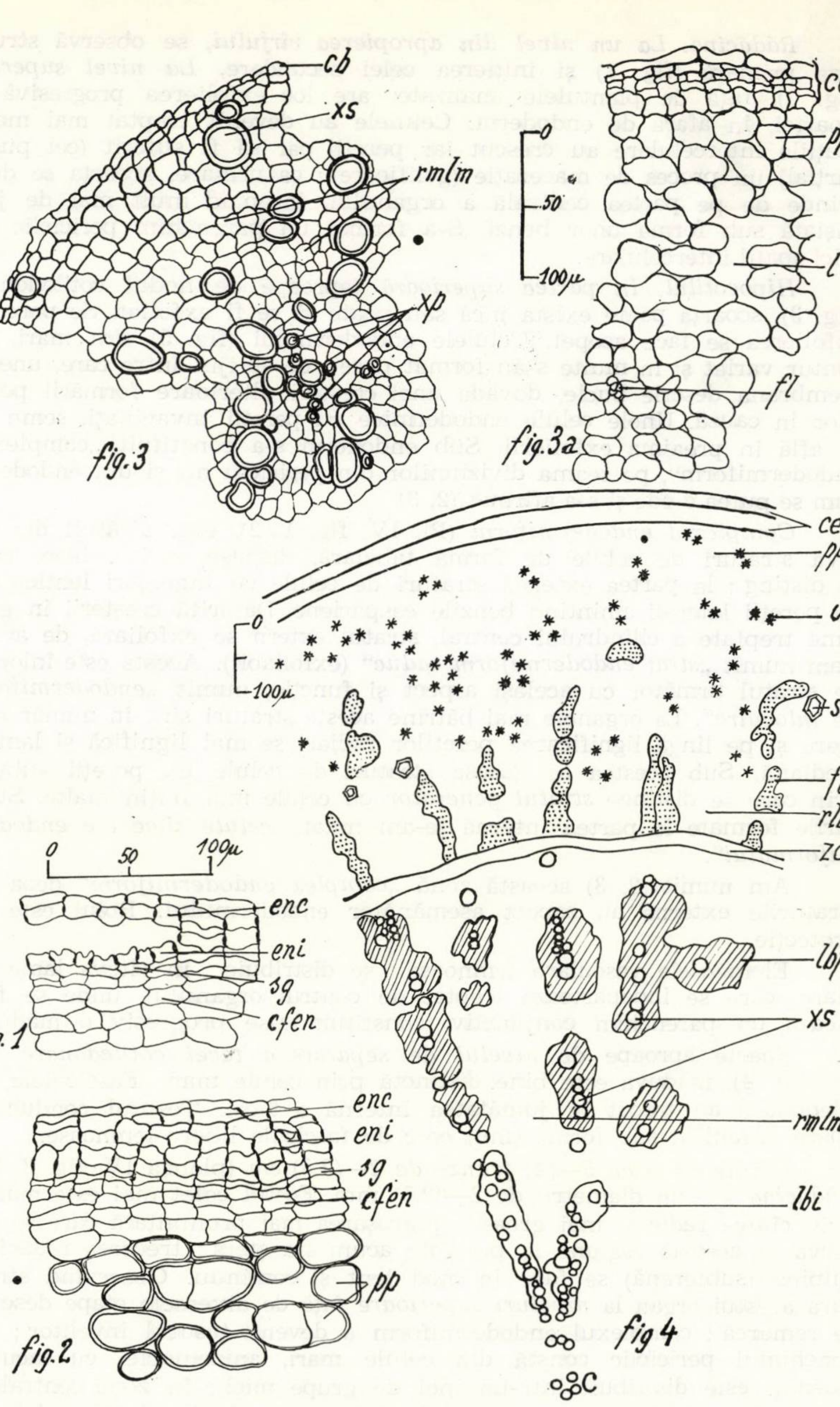
Complexul endodermiform (Pl. IV, fig. 1, 2), este alcătuit din cîteva straturi de celule de formă tabelară, dispuse radiar, între care se disting : la partea externă straturi de celule cu îngroşări lenticulare pe pereţii laterali amintind benzile caspariene. Datorită creşterii în grosime treptate a cilindrului central, stratul extern se exfoliază, de aceea l-am numit *„strat endodermiform caduc"* (exfoliabil). Acesta este înlocuit de stratul următor cu acelaşi aspect şi funcţie, numit *„endodermiform de înlocuire"*. La organele mai bătrîne aceste straturi sînt în număr mai mare şi pe lîngă lignificarea pereţilor radiari se mai lignifică şi lamela mediană. Sub acestea se găsesc straturi de celule cu pereţii subţiri, prin care se distinge *stratul generator* cu celule mai puţin înalte. Straturile formate la partea internă le-am notat, *„celule fiice ale endodermiformului"*.

Am numit (2, 3) această zonă *„complex endodermiform"* deoarece straturile externe au aspect asemănător endodermului. Rolul este de protecţie.

Elementele vasculare lemnoase se distribuie în cîteva lame radiare, care se îndepărtează treptat de centrul organului, unde se formează un parenchim conjunctiv, constituindu-se progresiv o măduvă.

Foarte aproape de *nivelul de separare a tecei cotiledonare* (Pl. III, fig. 4), măduva este bine distinctă prin celule mari. Fasciculele cotiledonare au trecut în jumătatea internă a tecei. Ţesutul conducător apare organizat sub forma unui cerc de fascicule libero-lemnoase.

Plante nr. 4 cu 3—(4) frunze de 2—(2,5) cm (planşa IV, fig. 3, 3a). *Rădăcina* are un diametru de 2—(2,5) mm. Fostul colet mai este marcat prin cîteva radicele mai groase ; îngroşarea mai pronunţată care se observă în această regiune la plantule acum s-a şters ; trecerea rădăcină-tulpină (subterană) se face în mod lent şi continuu. Observînd structura acestui organ la *niveluri superioare* faţă de diversele etape descrise se remarcă : complexul endodermiform a devenit ţesutul învelitor ; parenchimul periciclic constă din celule mari, anizomorfe, cu lacune ; floemul este distribuit într-un inel de grupe mici ; în zona centrală a ţesutului lemnos se recunosc vasele primare, inclusiv şi cel axial, iar


cb
xs
rmlm
xp
fig.3
ce
pp
0
50
100μ
l
fl
fig.3a
ce
pp
v
0
100μ
scl
fl
rlb
zc
lbf
xs
rmlm
lbi
fig 4
c
0
50
100μ
enc
eni
sg
cfen
fig.1
enc
eni
sg
cfen
pp
fig.2

Planşa IV

în zona periferică vasele au o dispoziție în lame radiare, separate prin raze lemnoase care se lărgesc treptat spre exterior. În zona centrală s-au constituit punctele meristematice, semnalate (2,3) și la *Rumex tuberosus*.

Plante nr. 5 cu 4—(5) frunze de 5—6 cm lungime (planșa IV, fig. 4). Din hipocotil s-a format un rizom care are o lungime de cca. 4—5 cm și o grosime de 5 mm.

Structura părților mai groase (rădăcină și rizom) prezintă unele deosebiri față de plantele nr. 4 : parenchimul periciclic cuprinde multe celule cu ursine ; grupele de floem se dispun sub forma unor trunchiuri prelungi separate prin raze liberiene largi, capetele externe fiind însoțite uneori de 1—2 sclereide ; lamele de lemn din zona centrală sînt flancate de libriform nelignificat (imatur), iar cele din zona externă, de libriform lignificat.

Plantele ajunse la finele perioadei de vegetație. Frunzele au pețiolul de 27—34 cm iar limbul de 19—34 cm lungime și 8—18 cm lățime.

La rizom în special (care în partea superioară atinge un diametru de 7—8 mm) are loc mărirea tuturor zonelor topografice precum și formarea unei cantități mai bogate de libriform lignificat în preajma lamelor de lemn. Creșterea în lungime a organului subteran se realizează pe de o parte prin alungirea accentuată a elementelor histologice componente, pe de alta datorită diviziunii acestora prin pereții anticlini orizontali ; de aceea elementele parenchimatice mai cu seamă din periciclu și din razele medulare apar evident etajate.

Concluzii

1. *Morfologic* s-a putut observa : la *plantulele foarte tinere*, radicula este evident distinctă de hipocotil la nivelul coletului, ea posedă peri absorbanți pe toată lungimea începînd din partea superioară a regiunii netede ; la plantulele *mai mari* limita dintre rădăcina principală (radicula) și rizom (hipocotil) se șterge, partea hipocotilee (radicula + hipocotilul) devine un organ subteran cu aspect de pivot.

2. Din punct de vedere *anatomic* se remarcă o continuare a structurii rădăcinii și în hipocotil, trecerea la tulpină avînd loc în partea superioară a hipocotilului. Situația justifică încă o dată adoptarea sensurilor morfologice ale hipocotilului. Sistemul conducător lemnos este bine dezvoltat din stadii tinere ; la plantule ca și în zona de vîrf la plante mature se organizează sub formă de cordon central analog plantelor de apă, iar în stadii avansate se dispune sub formă de lame radiare. Ontogeneza unor țesuturi (periciclu ș.a.) are aceeași accelerație în regiuni deosebite.

3. Creșterea în grosime a părții subterane se datorează formării unei zone parenchimatice largi în cilindrul central, produse de : periciclu care generează o zonă parenchimatică periciclică ; cambiul din care derivă în special țesuturi parenchimatice (lemnos și liberian) ; puncte meristematice spre partea axială.

4. Scoarța se exfoliază curînd fiind înlocuită în rolul de țesut protector de către complexul endodermiform caracteristic.

BIBLIOGRAFIE

1. BOUREAU ED. — Anatomie végétale, 1945, I, Paris.
2. BURDUJA C., GHIURU ELIZA — Recherches sur la structure histoanatomique de l'espèce Rumex Tuberosus L., originaire de la Moldaviae et de la Dobrogea (Roumanie) I. Racine, Lucr. Staț. Cercet. marine „Prof. I. Borcea", Agigea, 1960, III, 215—224 (și bibliografia).
3. BURDUJA C., GHIURU ELIZA — Cercetări histoanatomice asupra rădăcinii de Rumex sanguineus L. și R. Conglomeratus Murray provenind din Moldova și Dobrogea, Comunicări de Botanică, 1971, XII, 28—34.
4. CHABOT-JACQUETY YVONNE — Etude de meristème apical de Rumex obtusifolius DC., aux differents phases du dévelopement, *C. R. Acad. Sci Paris*, 1960, 250, 1 540—2.
5. DUCHAIAGNE ALB. — Le passage de la racine à la tige chez les Dicotyledonés devant une nouvelle etude de leur ontogénie vasculaire, Thèse, Poitirs, 1951.
6. GROSS H. — Beiträge zur Kenntnis der Polygonaceen, *Bot. Jahrb.*, 1913, 49, 234—339.
7. GUTTENBERG H. von — Der primäre Bau der Angiospermenwurzel in K. Linsbauer, Handbuch der Pflanzenanatomie 1940, II, Abt., 3, Bd. VIII.
8. HUMMEL K. — Die Verbreitung der Haartypen in den natürlichen Verwandschaftgruppen in : (vezi Uphof).
9. LOHRER O. — Beiträge zur anatomischen Systematik, IV Wurzeln, Bot. Hefte (Forschungen aus dem bot. Garten zu Marburg), 1887, 2.
10. KAUSSMANN B. — Planzenanatomie, Jena, 1963.
11. METCALFE C., CHALK L. — Anatomy of the Dicotyledons, II, Oxford, 1957.
12. SOLEREDER H. — Systematische Anatcmie der Dicotyledonen, Stuttgart, 1899.
13. TRONCHET ANT. — Recherche sur les types d'organisation les plus répandus de la plantule des Dicotyledones. Leurs principales modifications, leurs rapports. Arch. Bot. Caen., 1930, IV, Mem. 1.
14. UPHOF J. C. TH. — Plant Hairs, in W. Zimmermann und P. C. Ozenda, Handbuch der Pflanzenanatomie, 1962, II, Aufl., Bd. IV, T. 5.

Articol intrat în redacție la 24.V.1972

Indicele de clasificare : 615.32 Rumex obitusifolius L.

RÉSUMÉ

C. Burduja, Eliza Ghiuru — OBSERVATIONS SUR LE DÉVELOPPEMENT DE LA STRUCTURE CORRÉLÉE À L'ÉVOLUTION MORPHOLOGIQUE DE L'ESPÈCE *RUMEX OBTUSIFOLIUS L.* AU COURS DE LA PREMIERE ANNÉE. I. LA PARTIE HYPOCOTYLÉE

Le but du travail est de décrire les modifications morphologiques ainsi que l'évolution de la s ructure de la partie hypocotylée, en commençant immédiatement après la germination et jusqu'à l'achèvement du premier cycle biologique (première année de vie). Ce procédé, d'ailleurs connu, a le grand avan-

tage de permettre qu'on établisse avec plus de précision la valeur morphologique des organes adultes, ainsi que la nature exacte (la provenance) des zones topographiques et de quelques tissus appartenant aux mêmes organes.

En ce qui concerne le développement de la structure, on a observé la constitution histo-anatomique à divers niveaux des parties souterraines à savoir de la racine et de l'axe hypocotyle dans le stade de structure primaire, dans l'étape de transition vers la structure secondaire, les différents moments de la période à structure secondaire ainsi que les particularités du processus d'épaississement.

Ces données histo-anatomiques pourront constituer des indications pour la précision topographique — par des méthodes adéquates — des divers principes actifs.

ZUSAMMENFASSUNG

C. Burduja, Eliza Ghiuru — BEOBACHTUNGEN ÜBER DIE ENTWICKLUNG DER STRUKTUR IN KORRELATION MIT DER MORPHOLOGISCHEN ENTWICKLUNG DER *RUMEX OBTUSIFOLIUS L* ART IM ERSTEN JAHR. DER TEIL UNTERHALB DER KEIMBLÄTTER

Der Zweck dieser Arbeit ist eine Beschreibung der morphologischen Veränderungen und der Strukturentwicklung im Teil unterhalb der Keimblätter sofort nach dem Keimen und bis zum Abschluss des ersten biologischen Zyklus (das erste Lebensjahr). Dieser übrigens bekannte Vorgang hat den grossen Vorteil, dass er eine äusserst genaue Bestimmung des morphologischen Wertes der reifen Organe, die genaue Herkunft der topographischen Gebiete sowie einiger Gewebe dieser Organe erlaubt.

Hinsichtlich der Strukturentwicklung überwachte man den histologisch-anatomischen Aufbau in veschiedenen Zonen der unterirdischen Teile und zwar der Wurzel und der hypokotylen Achs im Stadium der primären Struktur, während dem Übergang zur sekundären Struktur zu verschiedenen Zeitpunkten, während der Periode der sekundären Struktur sowie die Eigenheiten des Verdickungsprozesses.

Diese anatomisch-hitologischen Ergebnisse können Angaben für die topographische Bestimmung aktiver Prinzipien durch entsprechende Methoden darstellen.

SUMMARY

C. Burduja, Eliza Ghiuru — OBSERVATIONS ON THE DEVELOPEMENT OF STRUCTURES IN CORRELATION WITH THE MORPHOLOGICAL EVOLUTION IN *RUMEX OBTUSIFOLIUM L.* SPECIES IN THE FIRST YEAR. I. THE HYPOCOTYLAEAE PART

The aim of the present study was to describe the changes in the morphology and the developement of the structure of the hypocotylaeae part immediately after germination and to the close of the first biological cycle (the first year of life). This procedure (well known in fact) has the advantage that it allows to establish more precisely the morphological value of the mature organs as well as the exact nature (the origin) of the topographic areas and of some tissues from the same organs. Concerning the developement of the structure the histo-anatomical constitution was followed at various levels of the subterranean parts, namely of the root and of the hypocotyl axis in the stage of primary structure, in the stage of transition to the secondary structure, in the different moments of the period with secondary structure, as well as the particularities of the thickening process. These histo-anatomical data will give indications for the topographic determination by adequate methods of the different active constituents.

РЕЗЮМЕ

К. Бурдужа, Елиза Гюру — НАБЛЮДЕНИЯ ПО ВОПРОСУ РАЗВИТИЯ СТРУКТУРЫ КОРЕЛЛЯЦИИ С МОРФОЛОГИЧЕСКИМ РАЗВИТИЕМ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ЖУЗНИ ВИДА *RUMEX OBTUSIFOLIUS L.* СООБЩЕНИЕ I. ГИПОСЕМЯДОЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В статье описываются морфологические изменения и развитие структуры гипосемядольной части сейчас же после прорастания и до завершения первого биологического цикла растения (первый год жизни). Этот общеизвестный метод представляет преимущество, что можно с достаточной точностью установить морфологическую ценность созревших органов, также и точную природу (происхождение) топографических участков и некоторых тканей содержащихся в том же органе.

В связи с развитием структуры авторы исследовали гистохимический состав на различных уровнях подпочвенных частей растения: на уровне корняи гипосемядольной оси первичной структуры во время этапа перехода к вторичной сяуктуре, а также различные моменты периода с наличием вторичной структуры вместе с особенностями процесса утолщения.

Эти гистоанатомические данные могут служить указанием для топографического уточнения различных действующих начал при помощи соответствующих методов.

REFERAT

STABILITATEA AMINOACIDULUI ÎN SOLUŢII APOASE DE HIDROLIZAT DE CASEINĂ ÎN CONDIŢII VARIATE DE CONSERVARE, **J. E. Friend, L. D. Stegink** şi **D. E. Kann**, Amer. J. Hosp. Pharmacy, 1972, 29, 9, 743—748

Hidrolizatele de proteină au fost utilizate ca aliment prin administrare parenterală de mai bine de 75 de ani în scopul de a obţine un bilanţ azotat pozitiv.

Lucrarea autorilor se referă la studiile efectuate cu privire la stabilitatea aminoacizilor în soluţiile hidrolizatului de caseină. După ce este obţinută o soluţie de 5% preparată cu pulbere de hidrolizat enzimatic de caseină, sterilizarea s-a făcut prin filtrare şi conservarea soluţiilor la temperaturi variate (8, 23, 37 sau 47°). Iniţial şi după o conservare de 1, 2, 4, 8 şi 12 săptămîni, soluţiile respective au fost analizate pentru compoziţia aminoacidului (analizor Tehnicon NC-l cu o singură coloană pentru amino-acid). Cisteina s-a determinat ca cistină, iar triptofanul prin fluorimetrie. Datele analitice au arătat că cea mai mare parte a aminoacizilor prezenţi în amestec erau stabili mai mult de 12 săptămîni la toate temperaturile studiate, cu excepţia glutaminei, cisteinei şi cistinei. Glutamina se poate descompune furnizînd amoniac, glutamat sau pirolidon-5-carboxilat, reacţie care este mai rapidă la temperaturi ridicate. Liberarea de amoniac este direct proporţională cu pierderea în glutamină în aceste soluţii ; nu s-a notat nici o creştere în nivelurile de glutamat, ceea ce arată că pirolidon-5-carboxilatul este produsul major de degradare. Acest fapt a fost confirmat prin hidroliza acidă a variatelor amestecuri de hidrolizat de caseină, cînd pirolidon-5-carboxilatul este convertit în glutamat.

Indiferent de temperatură, virtual toată cisteina a fost convertită în cistină.

Se observă, prin conservare o colorare a soluţiilor ; intensitatea cromogenului se accentuează prin prelungirea conservării şi la temperaturi ridicate, ultimele influenţînd mai mult decît conservarea. Apariţia cromogenului s-a atribuit prezenţei carbohidratului şi/sau cisteinei.

Studiile clinice efectuate cu aceste preparate de hidrolizat de caseină nu au produs aminoacidurie. Creşterea conţinutului de amoniac, prin degradarea glutaminei poate fi pusă în legătură cu hiperamoniemia constatată clinic.

I. Popa

Obținerea soluției injectabile de nivalidin-iod-metilat

E. Trandafilova, A. Trandafilov *

REZUMAT *S-a cercetat posibilitatea obținerii unei soluții de 2,0% nivalidin-iod-metilat pentru aplicarea parenterală. Dizolvarea s-a efectuat în prezența cosolventului glicerol-formol iar solubilizația cu substanțe tensioactive neionogene din grupul mirj, brij și tagat. Puterea solubilizatoare s-a cercetat cu ajutorul metodei turbodinametrice.*

Nivalidin
Iod
Metilat

Solubilizarea substanțelor medicamentoase este o condiție importantă pentru efectul lor terapeutic. Unul dintre cei mai preferați solvenți pentru soluțiile injectabile este „aqua pro injectione". Din cauza solubilizării reduse a unor substanțe medicamentoase nu totdeauna întrebuințarea ei este posibilă.

Pentru mărirea solubilizării substanțelor greu solubile se recurge la întrebuințarea cosolvanților, a solubilizației și altele. Sînt date (6) asupra folosirii unor solvenți organici drept cosolvanți la prepararea soluțiilor injectabile. Solubilizația de asemenea a fost aplicată la obținerea soluțiilor injectabile (1—3, 5, 7).

Scopul lucrării de față este de a obține soluție injectabilă de „Nivalidin-iod-metilat" (NIM) cu ajutorul cosolvanților și a solubilizației cu substanțe tensioactive neionogene (S.T.A.).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

1. *Materiale :* Navalidin-iod-metilat (reglament Institutul chimico-farmaceutic) ; glicerol-formal (Fluka A—G) ; tween 20, 60 ; mirj 52, 53 ; brij 35, 78 (Atlas Goldschmidt) ; tagat S ; O ; L (Th. Goldschmidt A—G).

2. *Compoziție, filtrare, sterilizare, determinarea pH.*

S-au făcut cercetări asupra soluțiilor 2% de NIM în solvent cu următoarea compoziție : S.T.A. 1% ; glicerol-formol 30 ml ; *aqua pro injectione* ad 100 ml. Toate probele au fost filtrate prin filtru de sticlă G3 și sterilizate cu vapori de apă curgători timp de 30 de minute la 100°. Determinarea pH s-a făcut cu pehametrul potențiometric SP—2. Probele au fost prelucrate cu mixter tip 607 VEB Profgeräte Werk Medingen (D.D.R.), timp de 30 de minute.

* Institutul chimico-farmaceutic, Zhelyo Voivoda 1-a, Sofia Bulgaria.

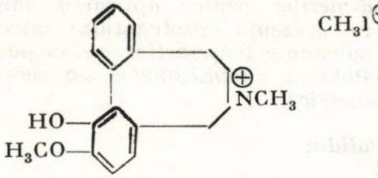
3. *Determinarea solubilizației*

S-a lucrat cu ajutorul metodei turbodimetrice (4). În acest scop a fost întrebuințat fotoelectrocolorimetrul FEKM. Unei cantități anumite de NIM se adaugă solventul respectiv. Se omogenizează un minut la mixter și se măsoară transparența. Observațiile continuă pînă la obținerea transparenței 100%, la care corespunde soluția dată.

Influența temperaturii asupra solubilizației a fost determinată prin temperarea sistemei timp de un minut în baie de apă termostabilizată (70°).

INTERPRETAREA REZULTATELOR

Substanța întrebuințată de Nivalidin-iod-metilat, cu formula empirică $C_{18}H_{22}O_2NI$ și formula structurală :



este insolubilă în *aqua pro injectione ;* propilenglicol ; etilenglicol ; poliethilenglicol 200, 300, 400, 600 ; N-N-dimetilacetamid ; H-B-hidroxietilactamid, 11-hidroxietilactamid atît la temperatură obișnuită, cît și la 100°.

Prin încălzire la temperatura de 70°, timp de un minut la glicerolformal, se obține soluție, care repede se cristalizează după răcire la temperatura obișnuită.

Diversele compoziții cercetate sînt prezentate în tabelul I.

Sistemele cu tween 20 se îngălbenesc însă în timpul preparării, iar cele cu tween 61 sînt cu o consistență cremoasă și au fost îndepărtate.

Rezultatele determinării turbodimetrice a solubilizației sînt date în figurile 1—3.

În toate curbele se constată o oarecare regularitate. După adăugarea unei cantități anumite de solvent, solubilizarea substanței crește repede, după cum arată înclinarea curbei respective. Cu mărirea cantității de solvant, dizolvarea se mărește mult mai încet, după cum arată unghiul mai mare între curbă și abscisă.

Se presupune că în soluție au loc în același timp două procese :

a) dizolvarea NIM în sistemul apă-glicerol-formol pînă la obținerea unei soluții adevărate ;

b) solubilizația

Aspectul liniar al curbelor se datorește, după toate probabilitățile formării unei soluții moleculare, iar cel curb indică probabil procesul solubilizației.

Necesitatea reală a întrebuințării S.T.A. pentru obținerea unei soluții de 2% NIM se demonstrează prin curbele din figura 4, care dau dependență transparenței de cantitatea solvantului. Pentru dizolvarea totală a substanței în această cantitate sînt necesare 13,0 ml solvant la temperatura de 70° și respectiv 22,0 ml la temperatura de 20°. Aceste cantități corespund la o concentrație mai mare de NIM decît cea cerută.

Tabelul I

Nr. probei	Compoziția		HLB al S.T.A.	pH soluției
1	NIM mirj glicerol-formal *aqua pro injectione* pînă la	2,0 g 1,0 g 30,0 ml 100,0 ml	16,9	3,0
2	NIM mirj 53 glicerol-formal *aqua pro injectione* pînă la	2,0 g 1,0 g 30,0 ml 100,0 ml	17,9	3,0
3	NIM brij 35 glicerol-formal *aqua pro injectione* pînă la	2,0 g 1,0 g 30,0 ml 100,0 ml	16,9	3,0
4	NIM brij 78 glicerol-formal *aqua pro injectione* pînă la	2,0 g 1,0 g 30,0 ml 100,0 ml	15,3	3,0
5	NIM tagat S glicerol-formal *aqua pro injectione* pînă la	2,0 g 1,0 g 30,0 ml 100,0 ml	16,4	3,0
6	NIM tagat 0 glicerol-formal *aqua pro injectione* pînă la	2,0 g 1,0 g 30,0 ml 100,0 ml	16,4	3,0
7	NIM tagat L glicerol-formal *aqua pro injectione* pînă la	2,0 g 1,0 g 30,0 ml 100,0 ml	17,0	3,0

Ridicarea temperaturii duce la o accelerare a dizolvării atît la formarea soluțiilor adevărate, cît și a soluțiilor cu micelii. Curbele care dau dependența transparenței de cantitatea de solvent adăugată la o temperatură mai ridicată sînt deplasate spre stînga față de cele de la temperatura obișnuită și sînt mult mai aplicate.

Prin compararea puterii solubilizate a S.T.A. din grupul mirj (fig. 1) se vede că mirj 52 este un agent solubilizant mai bun.

Figura 2 arată puterea solubilizantă a lui brij 78 atît la temperatura obișnuită, cît și la cea ridicată. Din grupul tagatelor (fig. 3), cel mai bun solvant este tagat 0.

Relativ la puterea de solubilizare a substanțelor tensioactive neionogene întrebuințate, ele se pot aranja cum urmează : brij 78, mirj 52, tagat 0, brij 35, tagat S, tagat L, mirj 53.

Cel mai convenabil hidrofil-lipofil, balans (HLB) pentru sistema conținînd NIM este peste 15,0.

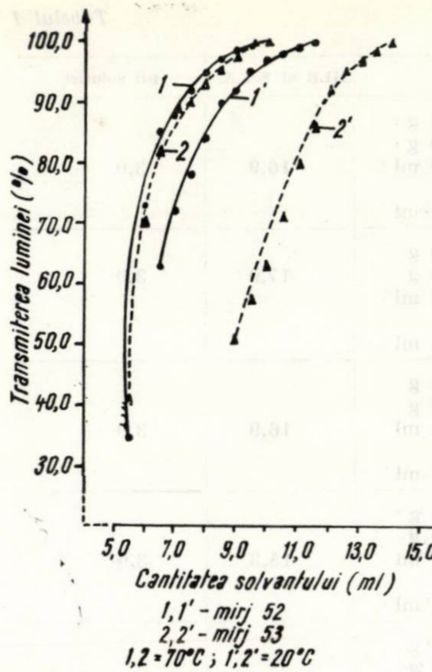


Fig. 1

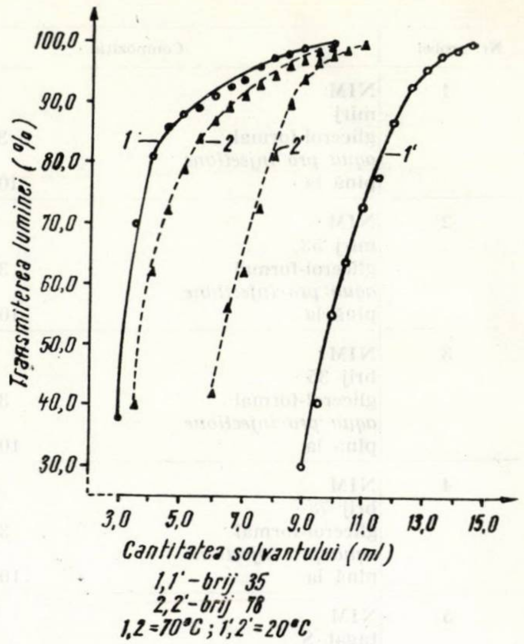


Fig. 2

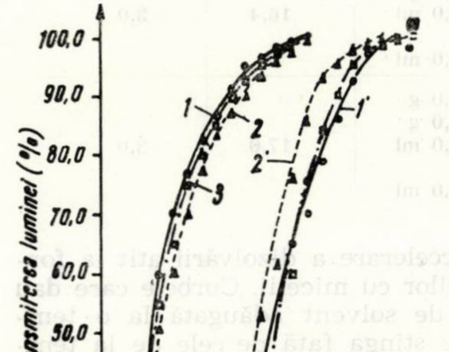


Fig. 3

Fig. 1. — Interdependența între transmiterea luminii (%) și cantitatea solvantului cu S.T.A. din grupul mirj (ml).

Fig. 2. Interdependența între transmiterea luminii (%) și cantitatea solvantului cu S.T.A. din grupul brij (ml).

Fig. 3. — Interdependența între transmiterea luminii (%) și cantitatea solvantului cu S.T.A. din grupul tagatelor (ml).

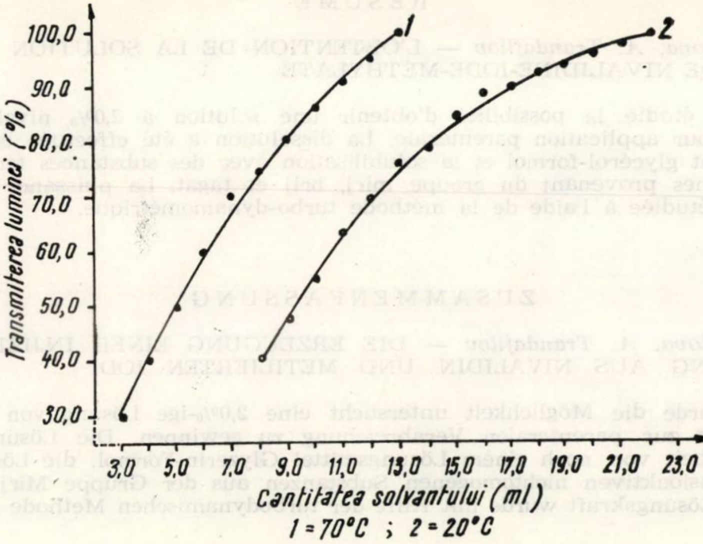


Fig. 4. — Interdependența între transmiterea luminii (%) și cantitatea solvantului fără S.T.A. (ml).

CONCLUZII

1. S-a obținut soluție stabilă de nivalidin-iod-metilat pentru aplicare parenterală.

2. S-a cercetat puterea solubilizatoare a substanțelor tensioactive neionogene din grupul mirj, bridj și tagat, cu ajutorul metodei turbodimetrice asupra soluției de 2,0% nivalidin-iod-metilat.

3. S-a demonstrat că cea mai bună putere solubilizatoare au mirj 52, brij 78, tagat 0, respectiv balansul hidrofil-lipofil deasupra lui 15,0.

4. Datele experimentale obținute demonstrează desfășurarea în același timp a două procese : dizolvarea moleculară și solubilizația.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — *Austral. J. Pharm.*, 1967, *48*, 570, 75/6.

2. MACEK THOMAS J. — Preparation of parenteral dispersions, *J. Pharm. Sci.*, 1963, 7, 694.

3. SEHOLTAN W. — Sie Zing Zim, Colloid-Chemische Eigenschaften eines neuen kurznauoticums, *Arzneimittel Forsch.*, 1966, 16, 680/91.

4. SHINODA K., NAKAGAWA T., TAMANUMSHI B., JSENURA T. — Colloidal surfactants-some physicochemical properties, Academie Press New York — Londra, 1963.

5. SJOBLOM L. — Acta Acad. Aboensis. Math. Phys., 1956, 20, 101.

6. SPIEGEL A. J., NOSEWORTHY M. M. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, 52, 10.

7. * * * — *Brit. Pat.*, 1947, 288—298.

Indicele de clasificare : 615.415—012 : 615.417.2

RÉSUMÉ

E. Trandafilova, A. Trandafilov — L'OBTENTION DE LA SOLUTION INJECTABLE DE NIVALIDINE-IODE-MÉTHYLATE

On a étudié la possibilité d'obtenir une solution à 2,0% nivalidine-iode-méthylate pour application parentérale. La dissolution a été effectuée en présence du co-solvant glycérol-formol et la solubilisation avec des substances tensio-actives non-homogènes provenant du groupe mirj, brij et tagat. La puissance solubilisatrice a été étudiée à l'aide de la méthode turbo-dynamométrique.

ZUSAMMENFASSUNG

E. Trandafilova, A. Trandafilov — DIE ERZEUGUNG EINER INJIZIERBAREN LÖSUNG AUS NIVALIDIN UND METILIERTEN IOD

Es wurde die Möglichkeit untersucht eine 2,0%-ige Lösung von Nivalidin-Jod-Methylat zur parenteralen Verabreichung zu gewinnen. Die Lösung erfolgte in Anwesenheit von noch einem Lösungsmittel Glyzerin-Formol, die Lösungsfähigkeit mit tensioaktiven nichtomogenen Substanzen aus der Gruppe Mirj, Brij und Tagat. Die Lösungskraft wurde mit Hilfe der turbodynamischen Methode untersucht.

SUMMARY

E. Trandafilova, A. Trandafilov — OBTENTION OF THE INJECTABLE SOLUTION OF NIVALIDIN-IODINE-METHYLATE

The possibilities were investigated for obtaining a 2,0% solution of nivalidin-iod-methylate for parenteral applications. Solving was carried out in the presence of glycerol-formol acting as co-solvent and solubilization was achieved with non-ionogenic tensioactive substances from the MIRJ, BRIJ and TAGAT group. The solubilizing capacity was investigated with the aid of the turbidimetric method.

РЕЗЮМЕ

Е. Трандафилова, А. Трандафилов — ПОЛУЧЕНИЕ РАСТВОРА НИВАЛИДИН-ЙОД-МЕТИЛАТ ДЛЯ ВПРЫСКИВАНИЙ

Авторы исследовали возможност получения 2,0 % раствора ивализин-йодметилата для парентерального рпименения. Препарат растворялся в присутствии корастворителя глицерол-формалина, а растворение осуществлялось при помощи негомогенных тензиоактивных препаратов из группы mirj, birj и togat. Растворяющие свойства исследовались при помощи турбодинаметрического метода.

Modificarea permeabilității cutanate după aplicarea preparatelor dermice

Influența hialuronidazei asupra activității unguentelor cu antibiotice *

Dr. Adriana Popovici

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: conf. L. Adám), I.M.F. Tîrgu Mureș

REZUMAT *S-a cercetat efectul hialuronidazei asupra activității a nouă antibiotice (tetraciclină, cloramfenicol, neomicină, eritromicină, nistatin, streptomicină, kanamicină, griseofulvină și penicilină) incluse în două baze de unguent, prin urmărirea cantitativă a transportului activ al ionilor de sodiu, după metoda Ussing și Zerahn, pe tegument izolat de broască.*

Hialuronidaza, în cantitate de 150 U.I. (g. unguent, adiționată gelurilor cu polietilenglicoli, potențează considerabil pasajul neomicinei, cloramfenicolului, a tetraciclinei și mai slab a kanamicinei și a unor antibiotice antimicotice (griseofulvina și nistatinul). Efectul hialuronidazei este, de asemenea, evident, prin asocierea antibioticelor. În baze hidrofobe, de tipul lipogelurilor comparativ cu baza de unguent lipsită de hialuronidază, fiind negativ numai în cazul eritromicinei și streptomicinei.

Antibiotic
Unguent
Hialuronidaze

Pe baza proprietății de a augmenta permeabilitatea, prin depolimerizarea acidului hialuronic se atribuie hialuronidazei posibilitatea creșterii efectului penetrant al unor medicamente (8, 9, 13, 15, 16, 18, 19).

Ellin și colab. (9) prin adiționarea acestei enzime unui preparat conținînd para-aminobenzoat de etil, obține în aplicații locale orale un efect anestezic profund și mai prelungit. Kutob și colab. (12) relatează același efect favorabil asupra creșterii penetrației antibioticelor în prezența hialuronidazei, în tratamentul local. Baruffini (5) într-un studiu comparativ, efectuat asupra a 6 antibiotice incluse într-o bază de unguent, în prezența unor cantități diferite de hialuronidază obține o activitate bactericidă optimă cu 210 unități hialuronidază/g unguent, peste care efectul antibacterian nu crește.

S-a urmărit efectul hialuronidazei asupra creșterii permeabilității cutanate, după aplicarea locală a unguentelor cu antibiotice.

* Comunicare prezentată la consfătuirea: „Realizări în domeniul antibioticelor", Iași 1971 și a VIII-a Sesiune științifică a cadrelor didactice I.M.F. Tîrgu Mureș, decembrie 1971.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Material și metodă

S-au cercetat 9 antibiotice : tetraciclină 1%, cloramfenicol 1%, negamicină 1,6%, eritromicină lactobionică 3%, nistatin 1 000 000 U.I.%, streptomicină 1%, kanamicină 1%, griseofulvină 1,25% și penicilina 160 000 U.I.%, care s-au inclus în două tipuri de baze de unguent : *un lipogel* (baza nr. 1 : *cera alba* 1 g, *adeps lanae* 20 g, *cholesterolum* 5 g, *vaselinum* 24 g, *paraffinum liquidum* 25 g, *cetaceum* 25 g *și un gel cu polietilenglicoli* (baza nr. 2 : P.E.G. 4 000, 22,50 g, P.E.G. 400, 57,50 g, P.E.G. 1 500, 20 g) în prezența (nr. 1 H și nr. 2 H) hialuronidazei (produs liofilizat : Hyason, N. V. Organon OSS Holland (adăugată în concentrație de 150 U.I./1 g unguent).

Pentru aprecierea cantitativă a modificării permeabilității cutanate s-a urmărit transportul activ al ionilor de sodiu prin pielea de broască după metoda Ussing și Zehran (4, 6, 7, 11, 15, 17) după aplicarea unguentelor cu antibiotice (0,200 g) preparate în prezența și lipsa hialuronidazei (30 U.I./0,200 g unguent), paralel cu baza de unguent ca atare. Experiențele au fost efectuate cu un electrodializator cu două compartimente, după schema și tehnica de lucru descrisă anterior (15, 16).

Efectul unguentelor etalate pe suprafața pielii asupra modificării intensității curentului electric s-a urmărit din 10 în 10 minute timp de 3 ore.

Datele obținute permit calcularea, după formula utilizată de autorii sus menționați, a transportului cantitativ de ioni de sodiu în μEq Na (4) (tabelul I, fig. 1, 2 și 3), iar variația intensității curentului de scurtcircuitare (%) a diferențelor de potențial ale membranei după aplicarea preparatelor dermice menționate, se poate urmări în tabelul II și III.

DISCUȚIA REZULTATELOR

Rezultatele s-au interpretat prin aprecierea comparativă a efectului a) unguentelor conținînd antibiotice preparate în prezența și în lipsa hialuronidazei și a efectului b) hialuronidazei asupra bazelor de unguent ca atare, considerînd că : scăderea cantitativă a transportului activ de ioni de sodiu și a intensității curentului electric, fiind expresia unei participări metabolice intense, corespunde concomitent cu o creștere a permeabilității cutanate.

Analizînd efectul hialuronidazei asupra creșterii permeabilității cutanate, reiese dependența intensității acestui efect de următorii factori : natura fizico-chimică a antibioticului, a naturii hidrofile sau hidrofobe a bazei de unguent și de proporția în care participă fiecare excipient în baza de unguent. Astfel :

a) Prin asocierea hialuronidazei în baze hidrofobe de tipul lipogelurilor, transportul activ al ionilor de sodiu exprimat cantitativ în μEq Na este micșorat semnificativ, ca efect al influenței pozitive asupra augmentării, permeabilității cutanate în cazul asocierii cu : nistatin, streptomicină, cloramfenicol, tetraciclină, neomicină și penicilină. O influență slabă se observă prin adăugarea hialuronidazei în lipogeluri cu griseofulvină și kanamicină, iar efectul este negativ în cazul eritromicinei

Tabelul I

Transportul cantitativ de sodiu prin tegumentul de broască după aplicarea unguentelor cu antibiotice şi hialuronidază

Antibioticul sau excipientul	μEq/Na/1/3 ore după aplicarea :			
	Lipogel	Lipogel cu hialuronidază	Gel cu polietilenglicol	Gel cu polietilenglicoli şi hialuronidază
Tetraciclina	58	34	114	89
Cloramfenicol	72	45	76	69
Negamicina	87	74	116	92
Eritromicina	38	50	75	88
Nistatin	124	42	71	68
Streptomicina	78	32	50	77
Kanamicina	96	95	97	99
Griseofulvina	35	31	36	34
Penicilina	52	42	—	—
Lipogel	155	32	—	—
Gel cu polietilenglicoli	—	—	87	73
P.E.G. 4 000	—	—	76	—
P.E.G. 400	—	—	81	—
P.E.G. 1 500	—	—	52	—

P.E.G. = polietilenglicol

unde transportul activ de sodiu creşte de la 38 la 50 μEq Na/l după 3 ore de observaţie (tabelul I, II şi fig. 1).

În geluri cu polietilenglicoli, efectul hialuronidazei este foarte pregnant în unguente cu neomicină, tetraciclină şi cloramfenicol. Rezultate mai slabe se obţin în polioxietilenglicogeluri cu nistatin, griseofulvină şi kanamicină, în timp ce efectul hialuronidazei este negativ în cazul eritromicinei şi streptomicinei (tabelul I, II şi fig. 2).

Dintre antibioticele care au beneficiat de efectul pozitiv al hialuronidazei se detaşează acţiunea extrem de favorabilă asupra tetraciclinei şi cloramfenicolului în ambele tipuri de baze. Un efect similar a fost observat de Kelentey şi Stenszky (13) asupra resorbţiei cloramfenicolului din supozitoare care în prezenţa acestei enzime a prezentat o concentraţie sanguină elevată după 60 minute de la administrare.

Dar spre deosebire de aceşti autori (care au semnalat la toate antibioticele studiate efectul pozitiv al hialuronidazei), în cercetările noastre acest efect apare diferenţiat ca intensitate, după cum reiese din tabelul I şi II.

Unele antibiotice macrociclice, de tipul eritromicinei nu sînt influenţate de prezenţa hialuronidazei, atît în baze hidrofile cît şi hidrofobe. Dintre antifungice, griseofulvina, de asemenea, prezintă o slabă

Efectul unguentelor cu antibiotice și hialuronidază

Antibioticul utilizat	Concentrația în antibiotic: % unguent	Concentrația în antibiotic: în probă (0,200 g)	I_i	Unguent număr	Variația intensității curentului: 0	5	10	20	30	40	50
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tetraciclină	1	0,002	130	1	100	75	75	75	75	100	115
			150	1R	100	114	114	117	120	120	128
				2	100	166	191	233	235	241	250
			41	2H	100	130	132	121	113	108	102
Cloramfenicol	1	0,002	112	1	100	67	67	75	67	67	64
			145	1H	100	118	113	113	109	109	104
			72	2	100	113	127	116	121	127	136
			32	2H	100	92	89	81	25	24	21
Negamicină	1,6	0,0033	23	1	100	33	90	90	90	66	62
			130	1H	100	115	120	115	115	115	110
			25	2	100	96	93	93	93	93	88
			42	2H	100	128	132	120	120	118	110
Eritromicină	3	0,03	83	1	100	133	108	41	83	83	83
				1H	100	106	125	137	125	125	137
			177	2	100	127	127	188	205	210	222
			37	2H	100	102	105	109	102	98	94
Nistatin	1 000 000 U.I.	2 000. U.I	103	1	100	95	96	90	90	88	89
			338	1H	100	130	139	139	139	150	153
			122	2	100	127	155	200	200	211	211
			42	2H	100	125	117	125	128	128	128
Streptomicină	1	500 U.I.	200	1	100	'20	138	146	150	153	153
			150	1H	100	88	88	88	84	84	88
			90	2	100	10	10	110	115	120	130
			31	2H	100	128	131	134	125	121	115
Kanamicină	1	0,0028	123	1	100	104	109	109	109	109	104
			141	1H	100	111	108	100	102	117	117
			45	2	100	105	110	114	110	117	117
			52	2H	100	104	107	104	104	107	104
Griseofulvină	1,25	0,0025	105	1	100	200	250	266	266	283	266
			110	1H	100	133	133	183	200	216	250
			107	2	100	126	133	133	133	133	111
			85	2H	100	90	80	80	80	75	75
Penicilină	160 000 U.I.	320 U.I.	82	1	100	140	150	140	135	130	130
			60	1H	100	59	56	52	45	41	35

Legenda:
I_i = intensitatea inițială a curentului electric ($4 \cdot 10^{-9}$ A) în %
Unguent nr. 1 = lipogel
Unguent nr. 1H = lipogel cu hialuronidază
Unguent nr. 2 = polietilenglicogel
Unguent nr. 2H = polietilenglicogel cu hialuronidază

Tabelul II

asupra transportului activ din tegumentul de broască

electric ($4 \cdot 10^{-9}$) în % după t (minute)												
60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180
13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
110	55	55	50	50	725	75	70	60	60	50	40	30
128	128	128	120	120	120	120	117	107	107	107	107	107
245	245	240	240	237	233	229	225	225	223	220	216	216
100	95	91	89	84	84	80	78	74	74	72	67	65
64	64	42	50	53	57	67	43	48	42	39	39	35
100	95	100	95	95	95	91	91	91	91	91	91	91
149	145	154	163	168	181	195	200	204	209	213	200	200
21	16	14	14	11								
104	100	119	81	138	133	—	147	128	62	76	37	52
100	95	90	90	85	85	80	70	67	65	60	50	45
88	88	88	88	86	86	90	90	90	90	90	90	90
104	90	80	75	72	68	60	56	54	52	46	42	36
83	75	50	33	33	33	40	50	51	58	40	30	25
137	150	150	152	155	156	162	162	167	167	173	180	180
222	222	211	211	211	211	210	200	200	194	188	188	188
90	84	82	78	75	73	65	65	64	61	61	60	60
90	75	75	89	84	88	89	89	69	63	63	63	63
153	153	161	161	169	169	176	176	176	178	150	146	140
211	205	200	194	183	177	172	172	177	177	188	211	222
125	121	117	121	117	114	114	110	107	107	107	105	103
146	146	146	146	161	153	146	146	134	130	130	120	120
86	83	77	83	83	83							
132	130	120	120	120	110							
112	109	106	103	103	110	96	93	93	90	87	84	84
104	104	102	102	102	102	102	102	102	102	109	114	180
111	111	111	108	108	108	108	111	70	58	58	50	41
117	117	117	117	117	117	115	115	115	110	110	110	110
100	100	100	90	90	90	85	85	85	85	80	80	80
266	266	283	283	283	300	360	350	300	300	290	290	280
266	266	283	283	283	283	283	283	283	283	280	280	280
111	111	111	111	111	106	106	106	106	106	106	106	106
70	75	80	80	85	80	80	80	85	85	90	90	90
125	130	130	130	130	120	120	110	110	100	100	100	90
43	41	43	38	41	41	41	41	36	43	43	45	43

Tabelul III

Efectul polietilenglicolilor și al bazelor de unguent asupra transportului activ

Natura excipientului	Concentrația în unguent		I_1	Variația intensității curentului electric $(4^{-}.10)^{-9}$ în % după t (minute)																	
	%	în 0,200 g		0	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160
Polyaethylenglicolum 4 000	22,50	0,045	133	100	166	177	222	255	288	311	338	344	361	377	355	344	338	335	311	300	293
Polyaethylenglicolum 400	57,50	0,115	106	100	187	275	312	368	387	393	406	400	406	406	418	418	418	418	418	418	420
Polyaethylenglicolum 1 500	20,00	0,04	30	100	90	90	72	70	68	66	66	64	62	66	68	72	74	76	78	78	80
Gel cu polietilenglicoli (nr. 2)	100	0,200	68	100	109	112	121	146	150	153	156	137	131	131	128	125	121	121	121	118	118
Unguent nr. 2 cu hialuronidază	100	0,200	31	100	115	111	113	110	102	97	94	94	92	89	86	84	84	81	81	81	78
Lipogel (nr. 1)	100	0,200	46	100	126	142	188	250	284	307	323	327	346	346	340	338	330	330	307	284	285
Unguent nr. 1 cu hialuronidază	100	0,200	257	100	92	85	71	64	62	57	57	57	50	50	50	46	42	42	39	39	40

influență asupra pasajului transcutan, neinfluențată de enzimă și de tipul de unguent, spre deosebire de nistatin care în lipogeluri în prezența hialuronidazei scade transportul ionilor de sodiu la 124 μEq Na/l

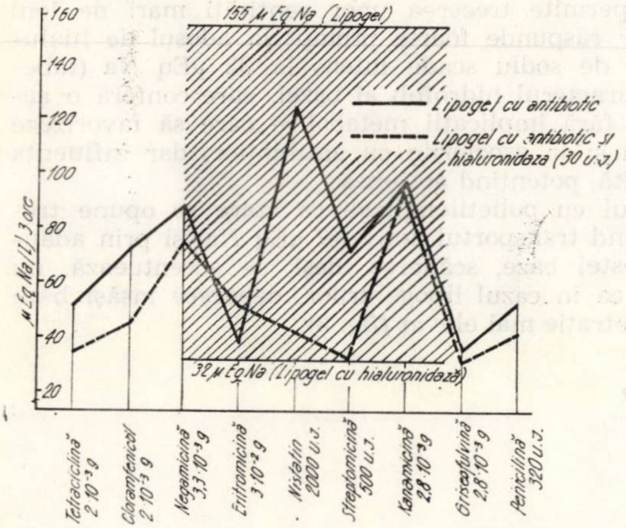


Fig. 1. — Efectul bazelor de unguent și al excipienților asupra transportului activ de ioni prin pielea de broască.

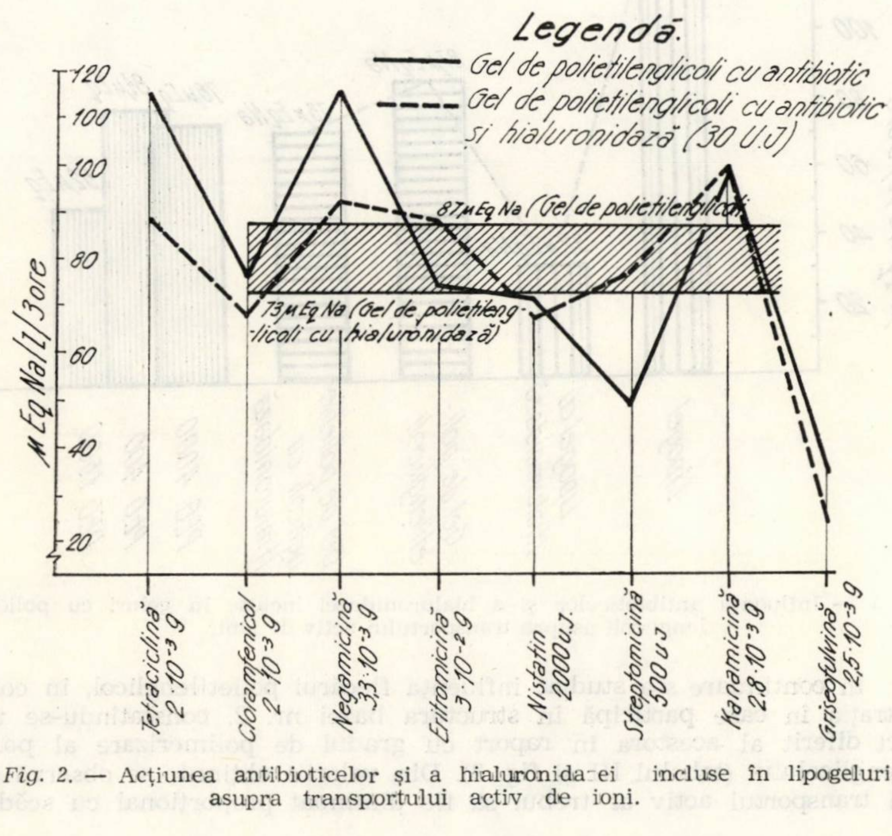


Fig. 2. — Acțiunea antibioticelor și a hialuronidazei incluse în lipogeluri, asupra transportului activ de ioni.

la 42 μEq Na/l. Determinările microbiologice efectuate în continuare au confirmat aceste rezultate.

b) O deosebită semnificație în ceea ce privește sensibilitatea metodei, o oferă comportarea bazelor de unguent ca atare și în prezența hialuronidazei. Lipogelul permite trecerea unor cantități mari de ioni de sodiu (155 μEq Na) dar răspunde foarte prompt la adosul de hialuronidază, cînd transportul de sodiu scade intens la 32 μEq Na (tabelul I, III și fig. 1 și 3). Caracterul hidrofob al bazei, care conferă o acțiune slabă de penetrație, fără implicații metabolice care să favorizeze pasajul cutanat se observă și în asocierile cu antibiotice, dar influența hialuronidazei se face simțită, potențînd acțiunea.

Prin comparație, gelul cu polietilenglicoli ca atare se opune trecerii ionilor de sodiu, scăzînd transportul activ (87 μEq Na) și prin adăugare de hialuronidază acestei baze, scăderea, deși se accentuează, nu este atît de semnificativă ca în cazul lipogelurilor, deoarece însăși baza posedă un potențial de penetrație mai elevat (fig. 3).

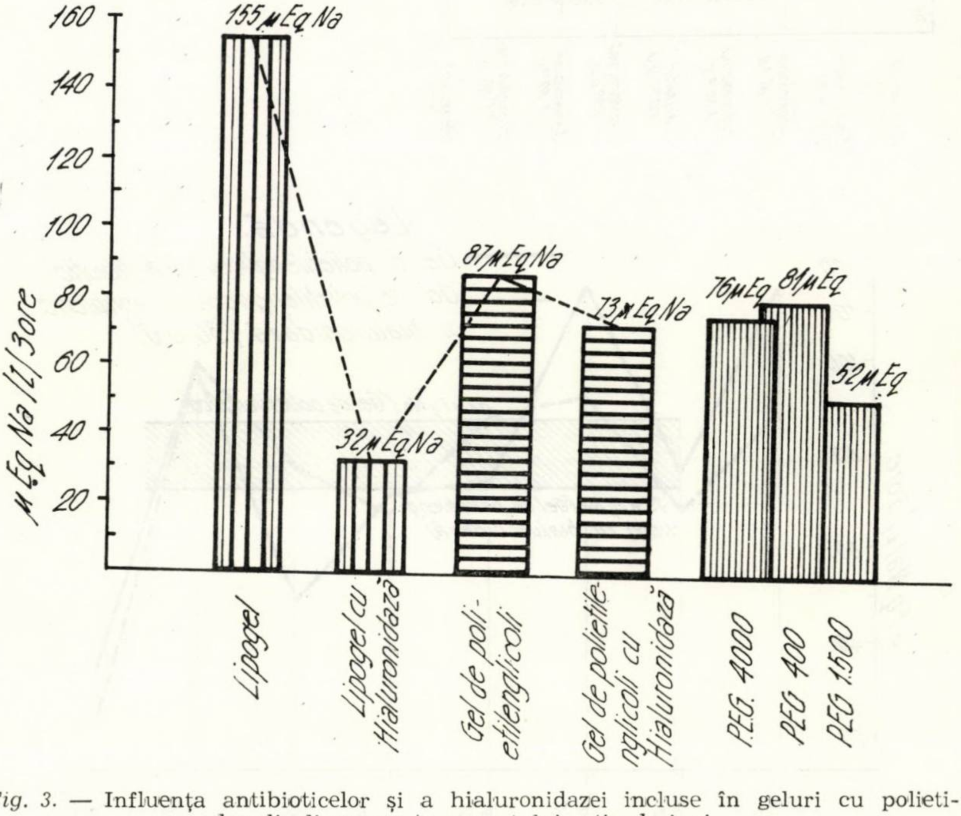


Fig. 3. — Influența antibioticelor și a hialuronidazei incluse în geluri cu polietilenglicoli asupra transportului activ de ioni.

În continuare s-a studiat influența fiecărui polietilenglicol, în concentrația în care participă în structura bazei nr. 2, constatîndu-se un efect diferit al acestora în raport cu gradul de polimerizare al polietilenglicolului (tabelul III și fig. 3). Din valorile obținute se observă că deși transportul activ ar trebui să fie diminuat proporțional cu scăde-

rea greutății moleculare, cel mai activ asupra permeabilității membranei este P.E.G. 1 500 urmat de P.E.G. 4 000 și apoi de P.E.G. 400. Valorile cantitativ mărite, date de acest P.E.G. le-am interpretat ca fiind rezultatul proporției mari în care participă (57,50%) în sistem, față de celelalte componente.

Aceste efecte, evidențiate prin intermediul pompei active de sodiu reprezentată după Skou de un complex enzimatic din care face parte ATP-ul activat de Na și K (1, 2, 3, 6) arată, datorită selectivității membranei biologice pentru ionii de sodiu, că metoda utilizată poate da indicații utile atît în ceea ce privește eficacitatea în preparate dermice a diferitelor substanțe active, cît și asupra compoziției structurale a bazei de unguent ca atare. Prin alegerea unei proporții bine determinate din fiecare ingredient se poate dirija acțiunea, încît să se poată conta pe o retardare a acțiunii sau o accelerare în procesul complex al penetrației sau resorbției cutanate.

Concluzii

1. Hialuronidaza în cantitate de 150 U.I./g unguent adiționată gelurilor cu polietilenglicoli potențează considerabil pasajul neomicinei, cloramfenicolului și a tetraciclinei și mai slab a kanamicinei și a unor antibiotice antimicotice ca : griseofulvina și nistatinul. Nu s-au obținut rezultate în cazul eritromicinei.

2. Efectul hialuronidazei este evident prin asocierea antibioticelor cu baze hidrofobe de tipul lipogelurilor fiind negativ numai în cazul asocierii eritromicinei și streptomicinei.

3. Metoda utilizată a scos în evidență efectul diferit al bazelor studiate asupra permeabilității cutanate și posibilitatea modificării acesteia prin intermediul unor factori care augmentează difuziunea.

4. Urmărirea modificării transportului activ de ioni de sodiu prin tegumentul izolat de broască, permite studiul influenței substanțelor auxiliare macromoleculare utilizate ca vehicule, a substanțelor medicamentoase și a unor factori de difuziune, în dirijarea permeabilității cutanate.

BIBLIOGRAFIE

1. ACKERMAN E. — Biophysical Science, Prentice Hall, New York, 1960.
2. BALȘ M. G. — Circulația apei și a electroliților, Partea I-a *Viața med.*, 1956, 9, 18—27.
3. BALȘ M. G. — Circulația apei și a electroliților, *Viața med.*, 1956, 10 3—27.
4. BURES J., PETRAN M., ZACHER J. — Electrophysiological Methods in Biological Research, Czechoslovac Academy of Science, Ediția a II-a, Praha, 1962.
5. BARUFFINI A. — Influenza della jaluronidasi sulla attivita' in vitro degli unguenti continenti antibiotici, Il Farmaco, Ed. Pr. 1957, vol. XII, 2, 91.
6. CREȚEANU GH., HĂULICĂ I., TOPOLICEANU F., RIEGLER B., PETRESCU C. — Cercetări privind influența riboflavinei asupra transportului activ de ioni, *Rev. Med.-chir.*, 1968, *LXXII*, I, 91—96.
7. CAMPBELL P. N. — The Interaction of Drugs and Subcellular Components in Animal Cells, 1968, J. A. Churchill Ltd. London.
8. DIMITRIU C. GH. — Bolile colagenului, Ed. medicală București, 1957.
9. ELLIN R. I., LEVINE P. I., LECO I. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1955, 12, 747.
10. JUCKER ERNST, — Progress in Drug Research. Fortschrite der Arzneimittelforschung. Progres des recherches pharmaceutiques, vol. 14, 1970, Stuttgart.

11. KENNETH S. COLE — Membranes, Ions and Impulses of Classical Biophysics, Berkley and Los Angeles, University of California Press, 1968.
12. KUTOB D., SAFWAT WILLIAM J. STREFFIELD, HENRI M. BURLAGE — The *in vitro* Activity of Some Antibiotic Ointments Containing Hyaluronidase, *J. Am. Pharm. Ass.*, 1956, Ed. pr. 8, 514.
13. KELENTEY B., STENSZKY E. — Über die rectale Resorption der Antibiotica *Die Pharmazie*, 1960, 15, 4, 158—161.
14. OSLET J. — A propos des pommades à la neomycine, *J. Pharm. belg.*, 1963, II—12, 519—524.
15. POPOVICI ADRIANA — Contribuţii la studiul unor noi formule de penetraţie şi de resorbţie cu hormoni şi vitamine, Teza de doctorat, I. M. F. Cluj. 1969.
16. POPOVICI ADRIANA, MĂRGINEANU D. — Modificarea permeabilităţii cutanate după aplicarea preparatelor dermice. Nota I. : Acţiunea unguentelor cu hidrocortizon (sub tipar), *Farmacia (Buc.).*
17. RUCH T. J., PATTON H., WOODBURY W., TOWE ARNOLD — Neurophysiology, Second edition, W. B. Saunders Company Philadelphia, London, 1966.
18. VELICAN C., VELICAN D., CARP N. — Histochimia şi fiziopatologia mucopolizaharidelor, Ed. Academiei R.S.R., 1963.
19. TĂUTU NADEJDA — Forme farmaceutice tip supozitoare cu penicilină şi cloramfenicol, Practica farmaceutică, 1970, vol. III, 129.

Articol intrat în redacţie : 23. II. 1972.

Indicele de clasificare : 615.779.93—014.157 : 577.154.365

RÉSUMÉ

Adriana Popovici — LA MODIFICATION DE LA PERMÉABILITÉ CUTANÉE APRÈS APPLICATION DE PRÉPARATIONS DERMIQUES. NOTE II. L'INFLUENCE DE L'HYALURONIDASE SUR L'ACTIVITÉ DES ONGUENTS À ANTIBIOTIQUES

On a étudié l'effet de l'hyaluronidase sur l'activité de neuf antibiotiques (tétracycline, chloramphénicol, néomycine, érythromycine, nystatin, streptomycine, kanamycine, griséofulvine et pénicilline) inclus dans deux bases d'onguent, par l'observation quantitative du transport actif des ions de sodium, selon la méthode d'Ussing et Zerahn, sur tégument isolé de grenouille.

L'hyaluronidase, en quantité de 150 U.I./g d'onguent, additionnée aux gels à polyéthylenglycols, renforce considérablement le passage de la néomycine, du chloramphénicol, de la tétracycline et plus faiblement celui de la kanamycine et de certains antibiotiques antimicotiques (griséofulvine et nystatin). L'effet de l'hyaluronidase devient, de même, évident, par l'association des antibiotiques. Dans des bases hydrophobes, du type des lipogels, comparativement à la base d'onguent sans hyaluronidase, il ne s'avère négatif que dans le cas de l'érythromycine et de la streptomycine.

ZUSMMENFASSUNG

Adriana Popovici — VERÄNDERUNGEN DER HAUTPERMEABILITÄT NACH ANWENDUNG VON HAUTPRÄPARATEN. II. MITTEILUNG. DER EINFLUSS DER HYALURONIDASE AUF DIE WIRKUNG VON SALBEN MIT ANTIBIOTIKA

Man untersuchte den Einfluss der Hyaluronidase auf die Wirkung von 9 Antibiotika (Tetracyclin, Chloramphenicol, Neomizin, Erythromyzin, Kanamizin, Griseofulvin und Penizillin) die in zwei Salben gegeben wurden, indem man den aktiven Transport der Natriumione nach der Ussing' und Zerahn' Methode auf der isolierten Froschhaut überwachte.

Die Hyaluronidase potenziert in einer Menge von 150 IE. (g Salbe die den Polyäthylenglykolen beigemengt wurde) die Durchlässigkeit für Neomizin, Chloramphenichol, Tetrazyclin stark und etwas schwächer für Kanamizin und einige gegen Pilze gerichtete Antibiotika (Griseofulvin und Nistatin). Der Hyaluro-

nidaseffekt ist bei Antibiotikaverbindungen gleichfalls deutlich. In hydrophober Salbe von der Art der Lipogele ist er im Vergleich zu Salben ohne Hyaluronidase nur für Erythromizin und Streptomizin negativ.

SUMMARY

Adriana Popovici — CHANGES IN THE CUTANEOUS PERMEABILITY FOLLOWING THE APPLICATION OF DERMAL PREPARATIONS. NOTE II. THE INFLUENCE OF HIALURONIDASE ON THE ACTIVITY OF ONGUENTS CONTAINING ANTIBIOTICS

The effects of hialuronidase were investigated on the activity of nine antibiotics (tetracycline, cloramphenicol, neomycine, erythromycine, nystatin, streptomycine, kanamycine, griseofulvine and penicilin) incorporated in twe onguent bases by quantitative follow-up of the active transport of sodium ions according to the Ussing and Zerahn method, on the isolated skin of frogs. It was found that hialuronidase, in amounts of 150 I.U./g of onguent, when incorporated in polyethylen-glycol gel potentiates in a significant way the passage of neomycine, of chloramphenicol, tetracycline, and to a lesser degree that of kanamycine and of two anti-mycotic in antibiotics (griseofulvine and nystatin). The effect of hialuronidase is also evident in antibiotics associations. In hydrophobic gels (lipo-gels), as compared with onguent bases without hialuronidase the passage is negative only in the case of erythromycine and of streptomycine.

РЕЗЮМЕ

Адирана Попович — ИЗМЕНЕНИЯ КОЖНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОЖНЫХ ЛЕКАСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. СООБЩЕНИЕ II. ВЛИЯНИЕ ГИАЛУРОНИДАЗЫ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ МАЗЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ АНТИБИОТИКИ

Автор исследовал действие гиалуронидазы на активность 9 видов антибиотиков (тетрациклина, хлорамфеникола, неомицина, эритромицина, нистатина, стрептомицина, канамицина, гризиофульвина и пенициллина, включенных в основание мазей; исследовалось количественное изменение активного транспорта ионов натрия по методу Уссинга и Церана на изолированном участке кожи лягушки.

Гиалуронидаза, в количестве 150 мед. ед/г мази в очетании с гелями, содержащими полистиренгликолы значительно потенцирует проникновение неомицина, хлорамфеникола, тетрациклина, и в меньшей степени — канамицина и некоторых противогрибковых антибиотиков (гризиофульвина и нистатина). Действие гиалуронидазы также является выраженный при сочетании антибиотиков с наличием гидрофобных оснований типа липогелей — по сравнению с основнаием мазей без содержания гиалуронидазы, и оно является отрицательным в случаях применения эритромицина и стрептомицина.

REFERATE

GLIPIZIDE, UN NOU DERIVAT DE SULFONILUREE, UTILIZAT IN TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT, **A. Emanueli, E. Molar, L. Colombo Pirola, G. Caputo,** Ar. neim. Forsch., 1972, *22*, 11, 1 881-5

Glipizide sau K4024, sintetizat de Ambrogi și colab. este N-4-[beta-(5-metil-pirazin-2-carboxamido)-til-] benzen-sulfonil-N'ciclohexil-uree.

Studiile farmacologice efectuate au stabilit că substanța are efecte similare cu ceilalți derivați de sulfoniluree cu acțiune antidiabetică, dar diferă prin intensitate, căi de metabolizare și excreție.

Autorii prezintă rezultatele experimentărilor clinice pe un număr de 1 064 de bolnavi, spitalizați și ambulatori. Se utilizează pentru comparație

tolbutamida pe un lot mai mic de bolnavi.

Glipizide se administrează în doze medii zilnice de 10 mg, iar efectele secundare produse sînt minore și nu au o frecvență prea mare.

S-a stabilit că glipizida este de peste 100 ori mai activă decît tolbutamida.

Elena Cristea

FARMACOLOGIA MOQUIZONEI, UN NOU MEDICAMENT COLERETIC, **I. Setnikar, M. Conti, R. Guerci,** Arzeneim. Forsch., 1972, *22*, 11, 1 894—903

Din clasa 1-aminoacil-2,3-dihidro-4-chinazolinonelor un compus s-a dovedit a fi interesant prin efectul coleretic deosebit de marcat și printr-o toxicitate acută mică. Este Rec-14-0127 sau Moquizone, care din punct de vedere chimic este : 1-morfolinoacetil-3-fenil-2,3-dihidro-4(1H)-chinazolinonă-clorhidrat.

Se determină toxicitatea acută la șoarece, șobolan și iepure în paralel cu dehidrocolatul de sodiu, luat ca martor și în alte teste.

Studiul efectului coleretic se face pe șobolan, cobai, iepuri și cîini, la care se canulează coledocul și se colectează bila la diferite perioade de timp înainte și după administrarea moquizonei sau a dehidrocolatului de sodiu. Se mai cercetează acțiunea asupra fibrei musculare netede *in vitro*, acțiunea asupra cordului izolat de iepure și acțiunea asupra tensiunii arteriale pe șobolani și pisici.

Rezultatele obținute arată că moquizona are efect coleretic de 3—5 ori mai intens decît dehidrocolatul de sodiu, nu produce o stimulare a mușchiului neted *in vitro* și are acțiune relaxantă miotropă medie cînd se face stimularea cu clorură de bariu. Substanța nu modifică semnificativ circulația și respirația, nu interferă cu mediatorii adrenergici și nu are acțiune diuretică.

Elena Cristea

STUDII ASUPRA MEDICAMEMTELOR PSIHOTROPE. XIX : CERCETĂRI ASUPRA PSIHOFARMACOLOGIEI SUBSTANȚEI : 1-METIL-5-O-CLORFENIL-7-ETIL-1,2-DIHIDRO-3H-TIENO (2,3-E-)-(1,4)-DIAZEPIN-2-ONĂ (Y-6047), **M. Nakanishi, T. Tsumagari, Y. Takigawa, S. Shuto, T. Kenjo, T. Fukada,** Arzneim. Forsch., 1972, *22, 11,* 1 905—14

Se cercetează efectele psihofarmacologice ale unui nou derivat din seria tieno-diazepinei care are o activitate antianxioasă interesantă.

Se determină acțiunea anticonvulsivantă (față de convulsiile produse prin electroșoc, prin pentetrazol, bemegrid și stricnină), efectul asupra coordonării motorii la șoarece, asupra motilității spontane la șoarece, asupra reflexelor condiționate la șobolan, asupra somnului produs de hexobarbital, asupra reflexului de redresare la șoarece. Se mai studiază acțiunea asupra ptozei produse de reserpină, efectul asupra fenomenului Straub la șoarece dat de morfină, acțiunea antitremorinică, antitriptaminică, antimescalinică, antinorepinefrină și acțiunea analgezică.

Influența asupra biocurenților din SNC se determină pe iepuri la care se înregistrează EEC la animale intacte și la animale cu electrozi fixați în diferite teritorii din SNC.

Compusul Y-6047 are o acțiune anticonvulsivantă intensă față de convulsiile produse de pentetrazol fiind de 2—3 ori mai activ decît diazepamul, iar față de convulsiile din electroșoc și cele stricninice este de 1/3-1/6 mai activ. Substanța potențează somnul dat de hexobarbital similar diazepamului și este de 18 ori mai activă decît clordiazepoxid. Substanța nu are efecte neuroleptice iar rezultatele obținute prin celelalte testări efectuate arată că Y-6047 are o bună acțiune antianxioasă (anxiolitică) și efecte adverse minime.

Elena Cristea

Cercetarea cedării in v i t r o a glicozidelor cardiotonice din supozitoarele cu pulbere de digitală. Nota V

Otilia Bugnariu

Catedra de tehnică farmaceutică, I.M.F. Cluj

REZUMAT *Prin metoda de difuziune în gel de agar și de dializă prin tub de celofan, s-a cercetat capacitatea de cedare a conținutului glicozidic din supozitoarele cu digitală, preparate cu excipienți hidrofili, lipofili, PEG, unt de cacao, Witepsol, cu sau fără adaos de diferite substanțe ajutătoare tensioactive, liante sau favorizante ale omogenității dispersiei materiei vegetale cum sînt: lauril-sulfatul de sodiu, tween 60, ulei de ricin, monostearat de gliceril.*

Ambele procedee de control a capacității de cedare i n v i t r o au dus la rezultate asemănătoare. Din supozitoarele cu excipienți hidrofili (PEG) precum și din acelea obținute prin liofilizare, cedarea conținutului glicozidic al materialului vegetal, este cea mai rapidă și mai intensă. Eliberarea principiilor activi din digitala incorporată în excipienți lipofili ca atare sau în asociere cu monostearat de glicerin este, comparativ, foarte puțin intensă Prezența uleiului de ricin, dar mai ales a substanțelor cu caracter tensioactiv, atît în cazul supozitoarelor preparate cu excipienți hidrofili, cît și cu excipienți lipofili, contribuie la intensificarea vitezei și intensității cedării conținutului pulberei de digitală din supozitoare.

Glicozide cardiace
Digitalis
Supozitor rectal

Resorbția medicamentelor din supozitoare prin mucoasa rectală este dependentă de o serie de factori, dintre care eliberarea sau cedarea substanței active din masa supozitorului prin topirea sau dizolvarea (dispersarea) excipientului este una din condiții.

În cazul particular al supozitoarelor cu pulbere de digitala între principii activi glicozidici și mucoasa care resoarbe se interpune bariera țesutului vegetal al frunzei, celulele vegetale mai mult sau mai puțin integre. Resorbția prin mucoasa rectală a glicozidelor cardiotonice conținute în fragmentele de drog încorporate în excipient, se poate face numai după eliberarea lor din țesutul vegetal în urma unui veritabil proces extractiv, sau prin simpla deplasare din celulele cu membranele lezate ale pulberei vegetale.

Pentru explicarea fenomenelor fiziologice care se petrec prealabil și în timpul resorbției se face apel la o serie de legi și fenomene fizicochimice privitoare la modul de dispersare, repartiția între faze cu miscibilitate limitată, disocierea, pH-ul, concentrația, topirea, dizolvarea

excipienţilor sau a substanţelor active. Cu toate că pînă în prezent nu s-a realizat transpunerea ansamblului de condiţii fiziologice din *vivo* în *vitro* în scopul testării cedării şi a resorbţiei substanţelor active din masa supozitorului s-au preconizat unele procedee de laborator cu scopul de a se substitui şi nu de a se reproduce, aspectele izolate ale fenomenelor care au loc *in vivo*. Un model experimental capabil să reproducă condiţiile naturale este greu de realizat, deoarece *in vivo*, procedul de cedare al substanţei active este strîns legat de instalarea resorbţiei, fenomen specific vital, propriu mucoasei vii. Dacă *in vitro* fluxul de transportare al substanţei active de pe membrana artificială este controlat numai de difuziune, *in vivo* acesta este asigurat de torentul sanguin şi limfatic realizîndu-se o difuziune convectivă care, după calculele lui Levics (citat de 1), depăşeşte mult difuziunea simplă. Cele menţionate explică de ce orice model experimental cauzează erori şi de ce modelele experimentale de laborator *in vitro* sau pe animale nu sînt autorizate (capabile) să permită transpuneri şi interpretări valabile la om, limitînd rezultatele exclusiv la particularităţile aspectelor cercetate. Cu toate acestea, acest fel de experimentări sînt absolut necesare, pentru a se putea stabili unele date comparative prealabile experimentărilor pe subiecţi umani, care sînt mult mai greu accesibile şi pe baza cărora se obţin rezultate cu caracter mai general.

Obiectivele cercetării de faţă urmăresc verificarea unor ipoteze cu privire la influenţa excipienţilor sau o unor substanţe ajutătoare în cedarea glicozidelor din supozitoarele cu digitală.

Ipoteza care a generat experimentările noastre a fost aceea că pentru supozitoarele cu pulbere de digitala excipienţii şi substanţele ajutătoare pot constitui vehicule active capabile să influenţeze viteza de cedare şi intensitatea acesteia. Totodată pe baza rezultatelor obţinute cu ocazia experimentărilor de cedare *in vitro* a glicozidelor din materia vegetală a supozitoarelor, precum şi în urma altor probe de laborator (2) s-au selecţionat pentru experimentul clinic numai anumite formule de supozitoare din numeroasele preparate elaborate (3, 4).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Materiale şi metode

Experimentările *in vitro* de cedare a glicozidelor digitalice din drogul incorporat în supozitoare s-au bazat pe testul de difuziune în gel de agar şi testul de dializă prin membrană de celofan.

Glicozidele cardiotonice se pot pune în evidenţă prin anumite reacţii nespecifice care au loc fie în pH acid, fie alcalin (3, 5, 6), dar numai după ce conţinutul frunzei s-a extras în mediul în care se execută reacţia. Dintre acestea cea mai convenabilă scopului urmărit a fost reacţia Baljet, care se efectuează cu acid picric în mediu alcalin (7). Picratul de sodiu este redus la picramat de sodiu galben-roşietic sau roşu prin reacţia cu glicozidele cardiotonice ; sub formă diluată a fost utilizat în ambele serii de experienţe. Pentru ca probele de supozitoare cercetate să conţină cantităţi egale de digitala s-au luat în lucru supozitoare de aceeaşi greutate, concentraţia digitalei dispersată în supozitoare fiind constant 10% (3, 5). Supozitoarele cu care s-au executat experimentările se diferenţiază între ele prin gradul de pulverizare a digitalei, natura excipienţilor şi a substanţelor ajutătoare.

Metoda difuziunii în gel de agar s-a executat cu gel de agar 2% diluat 3 : 1 cu reactiv picric alcalin (Baljet), divizat în pahare de laborator de 50 ml ; proaspăt preparat după răcire s-a introdus cîte un supozitor sau probe martor. Probele s-au menținut la temperatura de 37° timp de 5 ore după care s-a controlat dacă gelul și-a modificat culoarea galbenă spre nuanțe de galben-roșcat, roșu apreciindu-se atît extinderea cît și intensitatea colorației.

Supozitoarele cu care s-au efectuat experimentările sînt din seria cu unt de cacao, Witepsol S-55, polietilenglicol, supozitoare cu manta de polietilenglicol și supozitoare liofilizate (3, 4), însumînd împreună cu martorii 31 de probe cuprinse în tabelul I. Modificările culorii s-au comparat față de următorii martori : gelul amestecat cu reactiv, o cantitate de 0,20 g pulbere de digitala corespunzătoare conținutului unui supozitor, supozitoare de 0,001 g digitoxozid în unt de cacao corespunzînd totalului glicozidic al celor 0,20 g pulbere, supozitoare preparate numai din excipienți fără digitala și substanțele ajutătoare ca : tween 60, lanolină, laurilsulfat de sodiu, ulei de ricin, monostearat de gliceril. Gelul de agar în cazul cînd reacția a fost pozitivă, s-a colorat numai în jurul supozitorului sau probei, difuziunea maximă a colorației a atins 0,5-0,7 cm (în 5 ore).

S-au constatat următoarele : martorul de pulbere vegetală a colorat gelul de agar cel mai intens, urmînd apoi supozitoarele cu digitala și polietilenglicol. În ordine descrescîndă se situează probele cu supozitoare lipofile cu conținut de tween, de laurilsulfat de sodiu și de lanolină, intensitatea colorației fiind mult mai puțin intensă comparativ cu colorația seriei de supozitoare cu polietilenglicoli.

Supozitoarele cu unt de cacao s-au topit la scurt timp ; acelea cu Witepsol s-au deprimat, dar nu în aceeași măsură ca și supozitoarele cu unt de cacao ; colorația gelului de agar a fost cea mai puțin intensă la aceste supozitoare. Supozitoarele cu manta de polietilenglicol și supozitoarele liofilizate s-au comportat intermediar între martorul din frunză de digitala și supozitoarele cu polietilenglicoli. Deși polietilenglicolul, lanolina și tween-ul reduc acidul picric la picramic, deci modifică prin prezența lor reacția, totuși, supozitorul martor de polietilenglicol fără digitală a fost incomparabil mai puțin colorat ca și atunci cînd conține digitala, ceea ce dovedește că colorația este legată de conținutul materiei vegetale. Supozitorul martor cu digitoxină și unt de cacao n-a prezentat modificări față de gelul martor.

Deoarece reactivul Baljet nu este specific glicozidelor cardiotonice și deoarece digitala din supozitoarele experimentate n-a fost în prealabil purificată ca și la determinările cantitative efectuate (3) pentru a se putea aprecia modificarea culorii reactivului (interesînd mai puțin cui se datorește aceasta) s-a recurs la martorii menționați, precum și la respectarea unor condiții identice de reacție.

În concluzie, prin această experimentare s-a putut demonstra că bazele de supozitoare hidrofile în mediul hidrofil al gelului de agar, în condițiile experimentale cedează conținutul frunzei de digitala mult mai repede și mai intens într-un timp egal comparativ cu bazele lipofile. În cazul bazelor lipofile, prezența tensidelor (așa cum s-a bănuit) grăbește cedarea de substanțe din conținutul supozitorului. Între supozitoarele Witepsol și unt de cacao deosebirile care s-au observat în intensitatea colorației, comparativ mai puțin intensă pentru seria Witepsol,

Tabelul I

Controlul cedării conținutului glicozidic al digitalei încorporată în supozitoare cu diferiți excipienți și substanțe ajutătoare prin metoda difuziunii în gel de agar comparativ cu martori (indicator reactiv picric alcalin)

Nr. crt.	Felul probei		Intensitatea colorației
1	gel de agar 2% cu reactiv 3 : 1	Martor	—
2	Pulbere cu digitala 0,20 g	,,	++++
3	Laurilsulfat de sodiu 0,05 g	,,	+
4	Lanolină anhidră 0,20 g	,,	+
5	Tween 60 0,10 g	,,	+
6	Monostearat de gliceril 0,10 g	,,	0
7	Ulei de ricin 0,10 g	,,	+
8	Supozitor de unt de cacao	,,	0
9	Supozitor de Witepsol	,,	0
10	Supozitor de PEG 1540	,,	++
11	Supozitor cu 0,001 g digitoxină	,,	0+
	Supozitor cu unt de cacao și		
12	Digitala 0,20 g		0
13	,, și lauril sulfat de sodiu		+
14	,, și lanolină		0
15	,, și tween 60		+
16	,, și monostearat de gliceril		0
17	,, și ulei de ricin		+0
	Supozitoare cu Witepsol S-55 și		
18	Digitala 0,30 g		0
19	,, și lauril sulfat de sodiu		+
20	,, și lanolină		0
21	,, și tween 60		0+
22	,, și monostearat de gliceril		0
23	,, și ulei de ricin		0+
	Supozitor cu polietilenglicol 1540 și		
24	Digitala 0,20 g		+
25	,, și lauril sulfat de sodiu		+++
26	,, și lanolină		+0
27	,, și tween 60		+++
28	,, și monostearat de gliceril		0
29	,, și ulei de ricin		+0
30	Supozitor cu digitala 0,20 g în sîmbure de unt de cacao și manta de PEG 1540		++
31	Supozitor liofilizat L_{42}		+++

LEGENDA: C = nemodificat față de martor
0+, +0 = foarte puțin modificat față de martor
+ = puțin modificat față de martor
++ = colorat în galben roșiatic
+++ = colorat în roșu
++++ = intens colorat.

în condițiile experimentării efectuate, se pot corela cu constatările privitoare la timpul de topire la temperatura de 37°, mai îndelungat față de supozitoarele cu unt de cacao (2) și, în consecință, ar putea fi atribuite vitezei mai lente de topire.

Experimentări de dializă prin tub de celofan a conținutului pulberei cu digitala încorporată în diferite supozitoare s-au realizat cu aceleași supozitoare și aproximativ aceiași martori ca și în cazul utiliză-

rii gelului de agar, supozitoarele fiind introduse în tubul de celofan (rinichi artificial), bine legate (ață de bumbac), dispuse apoi în pahare conice de 50 ml, în care se găsesc 30 ml dintr-un amestec de 10 ml reactiv picric alcalin (7) și 20 ml metanol. Paharele se închid și se mențin în termostat la temperatura de 37°. După 7 ore se decantă reactivul și se citește extincția la fotocolorimetru (FEK — URSS), filtrul S-500 nm în cuva de 1 cm, față de martorul din reactiv păstrat în condiții identice cu probele. Extincțiile medii ale probelor în studiu, inclusiv ale martorilor chiar dacă n-au avut colorări sînt cuprinse în tabelul II și graficul din fig. 1. S-a inclus ca martor și clorofila (sare sodică), care însă nu a reacționat cu reactivul Baljet.

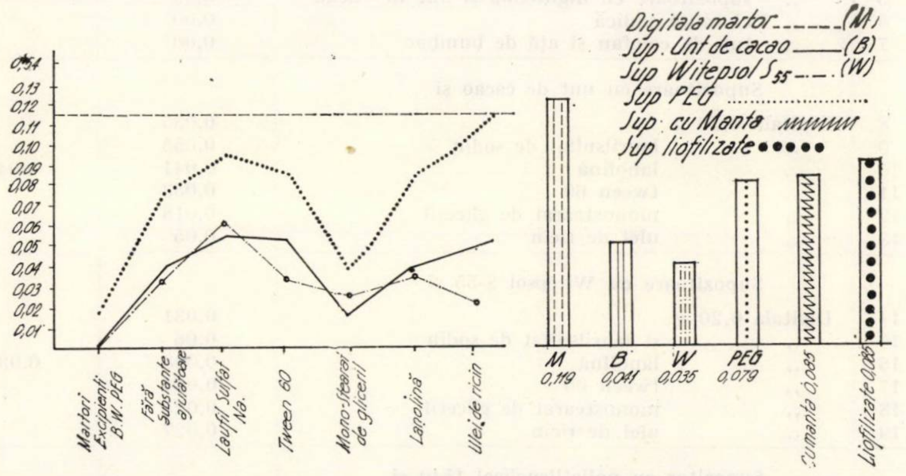


Fig. 1. — Extincțiile probelor de supozitoare dispuse în tub de celofan pentru determinarea vitezei de cedare a substanțelor active prin metoda dializei (anexă la tabelul II)

Din datele experimentale menționate în tabelul II se pot trage concluzii asemănătoare cu concluziile privind difuziunea în gel de agar. Extincțiile medii obținute din extincțiile seriilor de supozitoare grupate după natura excipientului, în ordine descrescîndă a valorii lor, dependent de capacitatea de cedare (funcție de excipienți și substanțe ajutătoare) sînt : seria PEG cu extincția medie = 0,079

supozitoare liofilizate și supozitoare cu manta,
extincția medie = 0,085
seria unt de cacao extincția medie = 0,041
seria Witepsol S-55 extincția medie = 0,035.

Intre supozitoarele din aceeași serie se disting cu extincții mai mari acele supozitoare care conțin substanțe ajutătoare cu caracter tensioactiv, precum și acelea de consistență moale sau fluidă cum sînt lanolina și uleiului de ricin, care și la controlul timpului de topire și al rezistenței mecanice au influențat aceste proprietăți spre valori mai mici (2). Graficul din fig. 1 (anexă la tabelul II) evidențiază aceste observații. Astfel, în seria supozitoarelor cu unt de cacao acelea cu laurilsulfat de sodiu și tween 60 prezintă valori ale extincțiilor 0,055, respectiv 0,053, in seria supozitoarelor cu Witepsol, supozitoarele cu aceleași substanțe ajutătoare au extincțiile 0,06 respectiv 0,034, iar în seria PEG 0,095 și respectiv 0,086, cele mai mari din serie. Prezența monostearatului de

Tabelul II

Extincţiile probelor de supozitoare dispuse în tub de celofan pentru determinarea vitezei de cedare a substanţelor active prin metoda dializei. (Reactiv picric-alcalin — Baljet — la 37°, durata 7 ore)

Nr. crt.	Felul probei	Extincţii la 500 nm, cuva 1 cm	Extincţii medii
1	Martor pulbere de digitala (0,20 g)	0,115	
2	,, excipient PEG	0,015	
3	,, excipient Witepsol S-55	0,00	—
4	,, excipient unt de cacao	0,00	
5	,, supozitoare cu digitoxină şi unt de cacao	0,00	
6	,, clorofilă sodică	0,00	
7	,, tub de celofan şi aţă de bumbac	0,00	
	Supozitoare cu unt de cacao şi		
8	Digitala 0,20 g	0,035	
9	,, laurilsulfat de sodiu	0,055	
10	,, lanolină	0,041	0,041
11	,, tween 60	0,053	
12	,, monostearat de gliceril	0,018	
13	,, ulei de ricin	0,05	
	Supozitoare cu Witepsol S-55 şi		
14	Digitala 0,20 g	0,031	
15	,, şi laurilsulfat de sodiu	0,06	
16	,, lanolină	0,038	0,035
17	,, tween 60	0,034	
18	,, monostearat de gliceril	0,025	
19	,, ulei de ricin	0,027	
	Supozitor cu polietilenglicol 1540 şi		
20	Digitala 0,20 g	0,077	
21	,, laurilsulfat de sodiu	0,095	
22	,, lanolină	0,069	0,079
23	,, tween 60	0,086	
24	,, monostearat de gliceril	0,04	
25	,, ulei de ricin	0,11	
26	Supozitor cu digitala 0,20 g în sîmbure de unt de cacao şi manta de PEG 1540	0,085	
27	Supozitor liofilizat L_{42}	0,085	0,085

gliceril la toate 3 seriile de supozitoare (butir, Witepsol şi PEG) duce la cele mai mici extincţii : 0,01 (butir), 0,025 (Witepsol) şi 0,04 (PEG).

Este interesant de semnalat faptul că prezenţa lanolinei în cele 3 serii de supozitoare nu pare să stînjenească reacţia glicozidelor cardiotonice cu reactivul Baljet ; extincţiile în cazul întrebuinţării lanolinei în seriile unt de cacao, Witepsol şi PEG se situează apropiat de extincţiile supozitoarelor cu ulei de ricin, mijlociu între acelea cu tenside şi acelea cu monostearat de gliceril. Acestea sînt 0,041 (seria unt de cacao), 0,038 (seria Witepsol) şi 0,069 (seria PEG).

Valorile mai mari ale extincţiilor în prezenţă de PEG nu se pot atribui interferenţei reacţiei excipientului cu reactivul Baljet, cu toate că excipientul de polietilenglicol reacţionează cu reactivul Baljet aşa cum se observă din extincţia supozitorului martor, deoarece extincţia martorului conţinînd PEG în greutate aproximativ egală cu aceea din supozitorul cu digitală este mult mai mică (0,015).

Spre deosebire de experimentările de difuziune în gel de agar în care delimitarea zonei colorate s-a putut observa vizual (ochiul liber), în experimentările efectuate prin dializă cu ajutorul membranei de celofan a fost nevoie să se facă aprecieri fotocolorimetrice, deoarece produsul colorat rezultat a putut să difuzeze ușor în toată masa de lichid și diluîndu-se, aprecierea cu ochiul liber a fost îngreuiată.

CONCLUZII

Hidrofilia excipienților și prezența substanțelor tensioactive asigură *in vitro* o dializă mai bună, respectiv o cedare mai intensă a conținutului glicozidic din supozitoarele cu pulbere de digitala.

Excipienții lipofili, în condițiile experimentale descrise, eliberează conținutul frunzei mai încet și mai puțin intens.

Rezultatele obținute prin metoda dializei prin tub de celofan sînt foarte apropiate de cele obținute prin metoda difuziunii în gel de agar.

BIBLIOGRAFIE

1. PAPP I., CSATH-STÎNCEL Z. — *Rev. med. (Tg. Mureș)*, 1964, 10, *4*, 420.
2. OTILIA BUGNARIU — Controlul calității supozitoarelor cu pulbere de frunze de digitala. Nota II. Comunicare U.S.S.M. Tîrgu Mureș, 29.IV.1972.
3. OTILIA BUGNARIU — Teză de doctorat I.M.F. Cluj, 1970 (Cercetarea supozitoarelor cu pulbere de digitala sub aspectul preparării, calității și resorbției).
4. OTILIA BUGNARIU — Cercetări privind tehnologia supozitoarelor cu pulbere de digitala. Nota I. Comunicare U.S.S.M. Tîrgu Mureș, 29.IV.1972.
5. CERRI O. — *Boll. Chimico-farm.*, 1964, *9*, 613, 877.
6. GOINA T. și colab. — Farmacognozie, Ed. Did. și Ped., București, 1967.
7. *** — Farmacopeea Română, Ed. VIII. 1965.

Articol intrat în redacție la 6.III.1973.

Indicele de clasificare : 615.711.5—014.181 : 547.458.2

RÉSUMÉ

Otilia Bugnariu — RECHERCHE CONCERNANT LA CAPACITÉ DE CESSION *IN VITRO* DES GLYCOSIDES CARDIOTONIQUES CONTENUS DANS LES SUPPOSITOIRES AVEC POUDRE DE DIGITALE. NOTE V

Par la méthode de diffusion en gel d'agar et de dialyse par tube de célophane, on a étudié la capacité de cession de la teneur en glycosides des suppositoires avec digitale, préparés avec des excipients hydrophiles, lipophiles, PEG, beurre de cacao, Witepsol, avec ou sans adjonction de différentes substances auxiliaires tensio-actives, liantes ou favorisant l'homogénéité de dispersion de la matière végétale tels que : lauril-sulfate de sodium, tween 60, huile de ricin, monostéarate de glycéril.

Les deux procédés de contrôle de la capacité de cession *invitro* ont abouti à des résultats semblables. À partir des suppositoires avec excipients hydrophiles (PEG) ainsi qu'à partir de ceux obtenus par liophilisation, la cession de la teneur glycosidique du matériel végétal en est la plus rapide et la plus intense. L'élibération des principes actifs contenus dans la digitale incorporée en excipients lipophiles tels quels ou en association avec du monostéarate de glycérine est, comparativement, très peu intense. La présence de l'huile de ricin, mais surtout des substances à caractère tensio-actif, tant dans le cas des suppositoires préparés avec des excipients hydrophiles, qu'avec des excipients lipophiles, contribuent à l'intensification de la vitesse et de l'intensité de la capacité de cession de la teneur en poudre de digitale des suppositoires.

SUMMARY

Otilia Bugnariu — THE STUDY OF THE IN VITRO YIELD OF CARDIOGENIC GLYCOSIDES FROM SUPPOSITORIES CONTAINING DIGITALIS POWDER. NOTE V

The capacity was investigated of the suppositories containing digitalis to yield glycosides. These suppositories were prepared with hydrophillic, lipophillic and other types of excipients (PEG, cocoa butter, Witepsol etc.) with or without addition of tensioactive substances, of ligands or substances enhancing the homogeneity of the dispersion of the vegetal matter, such as : lauryl-sulphate of sodium, tween 60, ricin oil, glyceryl monostearate. The methods employed in this study were the diffusion in agar gels and the dyalisis through cellophane bags. Both procedures used in the control of the capacity te yield *in vitro* glycosides have indicated similar results. The most rapid and intensive yield of the glycosidic contents of the vegetal material was noted in suppositories prepared with hydrophillic excipients (Polyethylenglycol), as well as from those obtained by liophyllisation. The yielding of the active substances of digitalis incorporated in lipophilic excipients (as such or in association with glyceryl monostearate) is, by comparison, much less intense. The presence of ricin oil, but especially of substances with tensioactive characteristics, both in the case of suppositories prepared with hydrophillic excipients and with lipophillic ones, contributes to an intensification of the yield of digitalis powder from suppositories.

РЕЗЮМЕ

Отилия Бугнариу — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ УТРАТЫ КАРДИОТОНИЧЕСКИХ ГЛЮКОЗИДОВ ИН ВИТРО ИЗ СУППОЗИТОРИЕВ СОДЕРЖАЩИХ ПОРОЩОК НАПЕРСТЯНКИ. СООБЩЕНИЕ V

При помощи метода диффузии в агаровом геле и при помощи диализа с применением целоофановой трубки, автор исследовала утрату глюкозидов ин витро из суппозиториев, содержащих порошок наперстянки и приготовленных с применением связывающих веществ: гидрофильных, липофильных, PEГ, какаового масла, уатепсола с добавлением различных тензиоактивных вспомогательных веществ или без них, с добавлением вяжущих веществ или веществ благоприятствующих равномерному распределению растительных препаратов, какими являются лаурил-сульфат натрия, твен-60, рициновое масло, моностеарат глицерила.

Оба метода контроля утраты глюкозидов ин витро дали сходные результаты. Из суппозиториев приготовленных с гидрофильными эксципиентами (PEГ), а также и суппозиторев полученных при помощи лиофилизации, утрата глюкозидов содержащихся в растительном материале является наиболее быстрой и более интенсивной. Освобождение активных действующих начал, содержащихся в наперстянке включенной в липофильные эксципиенты или е в соечтании с моностеаратом глицерила является сравнительно весьма малоинтерсивным. Наличие прицинового масла и, главным образом, препаратов тензиоактивного ряда как в суппозиториях приготовленных с применением гидрофильных веществ или липофильных веществ содействует усилению скорости и интенсивности утраты содержания действующих начал наперстянки в суппозиториях.

Contribuții la valorificarea cornului secarei indigen. Nota III. Determinarea calitativă a alcaloizilor naturali de tip lisergic prin cromatografia pe strat subțire

V. Mișcov, Lellya Roșca, Ecaterina Nichiforescu

Fabrica de medicamente „Biofarm" și I.C.C.F.

REZUMAT

Pentru determinarea calitativă a complexului de alcaloizi cu nucleu lisergic din cornul secarei, autorii au stabilit experimental două sisteme cromatografice pe strat subțire, unul de adsorbție și celălalt de repartiție, utilizînd ca suport Silicagel G-Merk pentru C.S.S.

Pentru cromatografia de adsorbție (Silicagel G-Merck alcalinizat cu 0,2% NaOH ; faza mobilă ; tetrahidrofuran — toluen = 4 : L) se separă amestecul de acid lisergic, ergometrină, ergotoxină și diasteroizomerii lor.

Prin cromatografia de repartiție (faza staționară : Formamidă-etanol = 4 : 7,5 ; faza mobilă ; benzen-ciclohexandietilamină = 5 : 2 : 0,01) se separă în componente complexele ergotaminic și ergotoxinic respectiv : ergotamina, ergosina, ergocristina, ergocriptina, ergocornina, precum și diasteroizomerii lor.

Identificarea spoturilor se face la lumina U.V.

Studiile experimentale au precizat următoarele :

1. În cromatografia de adsorbție valoarea RF-ului rămîne constantă pentru variații de 20—120 µg alcaloizi pe spot.

2. Cromatografia de repartiție este de cca 4 ori mai sensibilă decît cea de adsorbție, în schimb valoarea Rf-ului variază în medie cu 0,03 u. pentru fiecare 10 µg de alcaloid spotulat, concentrația optimă fiind de cca 5 pe spot.

3. Sistemele cromatografice propuse prezintă importanță practică, deoarece pot fi utilizate ca metode de serie la identificarea și dozarea grupelor de alcaloizi și în acest fel, la aprecierea „chimică" a calității preparatelor farmaceutice, semifabricatelor și a materiei prime.

Corn de secară — *Acid lisergic*
Alcaloizi — *Ergotaminium*
Cromatografie pe strat subțire

Metodele cromatografice utilizate la separarea, identificarea și dozarea alcaloizilor din cornul secarei au adus un aport substanțial nu numai la cunoașterea lor mai aprofundată, dar și la descoperirea unor noi tipuri de alcaloizi (15, 29, 34). Dintre aceste metode, mai frecvent folosite sînt cromatografia pe hîrtie (C.H.) (1, 4, 11, 19—23, 27, 29—32, 34, 35, 38), cromatografia pe strat subțire (C.S.S.) (6—11, 14, 16, 24—26, 33, 36, 37, 39), cromatografia pe coloană (C.C.) (2, 3, 5, 11—13, 17, 18, 28, 31). Fiecare din aceste tehnici prezintă avantaje și dezavantaje și se aplică, după caz, în funcție de scopul urmărit.

Cromatografia pe hîrtie permite, în cele mai multe cazuri, o bună separare a totalului alcaloidic din materialul vegetal. Pentru dozările de serie, însă, prezintă dezavantajul afectării unui timp prea mare la executarea analizei (minimum 24 de ore), precum și o manipulare destul de laborioasă.

În literatura de specialitate se găsesc numeroase indicații bibliografice privind utilizarea C.H. la identificarea și dozarea alcaloizilor din cornul secarei. În general este preferată cromatografia de repartiție (1, 4, 11, 19—21, 23, 27, 29, 31, 35, 38), totuși, în unele cazuri, se aplică și principiul cromatografiei de adsorbție (22, 30, 32, 34).

În ceea ce privește hîrtia cromatografică, cei mai mulți autori întrebuințează hîrtia Whatmann nr. 1 (19, 21—23, 27, 29, 30, 32, 35), mai puțin Whatmann nr. 2 (20, 31, 38), Whatmann nr. 3 (11) sau Schleicher-Schüll 2043b (1, 3, 35).

În cazul cromatografiei de repartiție pentru faza staționară, în mod obișnuit, se apelează la formamidă, diluată cu etanol și (sau) acetonă, cu sau fără adaos de formiat de sodiu (1, 20, 21, 23, 27, 31, 38), mai rar dimetilftalat (29), soluții apoase tamponate la un anumit pH (4, 31, 35) sau alcool butilic (11) ; ca fază mobilă se folosesc diferite amestecuri de solvenți : eter-acetonă-apă (35), benzen-cloroform (19), formamidă tamponată (29), cloroformdietilamină (38), tetraclorură de carbon-eter butilic (21), etc.

Cu toată gama largă de posibilități analitice, utilizarea C.H. începe să diminueze în favoarea C.S.S., care prezintă o serie de avantaje : rapiditatea execuției, simplitatea aparaturii, accesibilitatea suportului solid, timp redus la efectuarea analizei, sensibilitate etc.

Spre deosebire de C.H., C.S.S. utilizează mai mult principiul cromatografiei de adsorbție (6, 8—11, 14, 16, 25, 26, 33, 36, 37) și mai puțin cel de repartiție (7, 24, 39). Ca suport, în mod curent, este utilizat silicagel H (6—8, 11, 14, 24, 36) sau G (9, 10, 16, 25, 26, 33, 37) de obicei nealcalinizat (6, 7, 10, 11, 14, 24—26, 36, 37). În unele cazuri, suportul poate fi alcalinizat cu soluții diluate de hidroxid de sodiu (8, 9) sau potasiu (16, 33). În afară de silicagel se mai întrebuințează alumina (15) și talcul (39). În cazul cromatografiei de repartiție, faza staționară poate fi formamida diluată cu acetonă și (sau) etanol (24, 39), tampon fosfat-citrat (7) etc. În ceea ce privește faza mobilă, ca și în cazul C.H., se folosesc : acetat de etil-eter de petrol-amoniac (24), cloroform-metanol (9), cloroform-metanol-amoniac (10), cloroform-etanol (33), acetonă-benzen-eter de petrol (37), diclormetan-metanol (8), butanol-toluen-acid clorhidric (11) etc.

Graf și Neuhoff (7) sînt primii care, în 1954, folosesc silicagelul impregnat cu tampon fosfat-citrat la separarea alcaloizilor din cornul secarei. După irigarea plăcii cu amestec de cloroform-tricloretilenă (1 : 1), concentrația alcaloizilor este determinată colorimetric cu soluție de metaldehidă în acid sulfuric diluat. Publicarea unui mare număr de lucrări, în acest scurt interval de timp, despre aplicațiile C.S.S. la identificarea și dozarea alcaloizilor naturali cu nucleu lisergic de tip polipeptidic, alcanolamidic, a derivaților lor de semisinteză, a alcaloizilor din grupa clavinelor etc. atestă eficacitatea și importanța pe care o prezintă metoda C.S.S. în acest domeniu.

Spre deosebire de C.H. și C.S.S., cromatografia pe coloană este folosită mai mult în scop preparativ și mai puțin în cel analitic. Ca și

în celelalte cazuri și aici se aplică principiul cromatografiei de repartiție (5, 11, 18, 31) sau de adsorbție (2, 3, 12, 13, 17, 28), suportul solid putînd fi silicagelul (2, 11, 12, 17), oxidul de aluminiu (3, 28), celuloza (5, 18), celita (31) sau oxidul de magneziu (13). De asemenea, faza staționară poate fi cloroform saturat cu apă (31), soluție-tampon la pH acid (5, 18) sau chiar apă (11) ; ca solvenți de irigare : acetonă amoniacală (11) soluție-tampon la pH acid (31), eter (5, 18), cloroform (5, 28), cloroform-metanol (17), cloroform-etanol-amoniac (12) etc.

Numărul mare de metode cromatografice pe hîrtie, strat subțire sau coloană demonstrează că problema separării și dozării alcaloizilor de tip lisergic nu este simplă și integral rezolvată și că C.S.S., prin calitățile sale, este preferată celorlalte două metode.

★

În țara noastră sînt create tulpini de *Claviceps purpurea* de tip ergotoxină, ergotamină sau mixt (41). Cornul secarei obținut cu aceste tulpini conține alcaloidul principal specific tulpinei alături de cantități mai mici de alți alcaloizi de tip lisergic, clavinic etc. Din cornul secarei, industria prepară un total alcaloidic sub denumirea de Ergoton.

Metoda de dozare oficializată în F.R. VIII și utilizată în standardele de calitate pentru materia primă și Ergoton evaluează calitatea acestora prin dozarea totalului alcaloidic „ca atare“ și nu precizează nici spectrul alcaloidic și nici raportul lor cantitativ. Stabilirea naturii alcaloizilor care intră în componența acestui total de alcaloizi (de tip polipeptidic și/sau alcanolamidic), precum și forma sub care se găsesc aceștia (levo- și/sau dextrogiri), prezintă o deosebită importanță la aprecierea obiectivă a calității materiei prime utilizate și implicit a valorii ei terapeutice.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

În vederea stabilirii unei metode de control analitic calitativ și cantitativ al materiei prime, al fazelor intermediare din procesul de producție, al produsului finit și forme farmaceutice ce conțin alcaloizi de tip lisergic, s-a făcut un studiu comparativ al cîtorva metode menționate în literatură, care folosesc C.S.S. Acest studiu s-a făcut cu sistemele de solvenți indicați în tabelul I, folosind următorii alcaloizi ca substanțe de referință : ergometrină, ergotamină, ergotoxină, ergosină, ergocristină, ergocriptină, ergocornină (livrate de Merck, Serva, Sandoz), acid lisergic preparat și purificat de noi și alcaloizi dextrogiri obținuți după F.I. (40). Aceste sisteme s-au experimentat pe alcaloizi separat și în amestec. Identificarea s-a făcut prin expunerea cromatoplăcilor la lumina ultravioletă.

Cu sistemele menționate în tabelul I, alcaloizii nu s-au separat satisfăcător. Aceștia fie că au rămas pe strat (1—3), au migrat parțial (9—10), fie că s-au deplasat cu frontul solventului de irigare (4—8).

În continuarea studiului nostru s-a urmărit separarea alcaloizilor menționați pe silicagel G și H, alcalinizat sau nealcalinizat, folosind sistemele de solvenți indicați în tabelul II. În cursul acestor experimentări, s-au constatat următoarele :

— viteza de migrare a alcaloizilor a fost diferită, lucrînd în aceleași condiții pe silicagel G sau H ;

Tabelul I

Sistemele cromatografice reproduse după literatură

Nr. crt.	Suportul solid	Faza staționară	Faza mobilă	Alcaloizi separați	Autori (indici bibl.)
1	Silicagel	Formamidă-acetonă-amoniac 1 N (10:25:1)	Benzen-ciclohexan-amoniac 1 N (5 : 5 : 1)	Ergosină Ergocristină Ergocriptină Ergocornină EK-115	(24)
2	Silicagel	Aceeași formulă	Eter de petrol-acetat de etil-amoniac 1 N (6,5 : 3,5 : 0,1)	Ergosină Ergocristină Ergocriptină Ergocornină EK-115	(24)
3	Silicagel	Aceeași formulă	Benzen-eter de petrol-amoniac 1 N (5 : 5 : 1)	Ergosină Ergocristină Ergocriptină Ergocornină EK-115	(24)
4	Silicagel G cu 1% KOH	—	Benzen-cloroform-etanol (3 : 4 : 1)	Ergometrină Ergotamină Ergotoxină	16
5	Silicagel G cu 0,1 N NaOH	—	Cloroform-metanol (9 : 1)	Acidul lisergic Ergotoxină Ergocristină Ergocristinină	(9)
6	Silicagel G	—	*Cloroform-metanol-amoniac (4 : 4 : 2)	Ergotoxină Ergocristină Prolină Valină Leucină Fenilalanină	(9)
7	Silicagel G cu 1% KOH	—	Cloroform-etanol (9 : 1)	Ergometrină Ergotamină Ergotoxină Produși de degradare	(33)
8	Silicagel G cu 1% KOH	—	Cloroform-etanol-dietilamină (89 : 10 : 1)	Ergometrină Ergotamină Ergotoxină	(33)
9	Oxid de aluminiu	—	Benzen-cloroform-etanol absent (7 : 3 : 0,5)	Ergometrină Ergotamină Ergotoxină	(16)
10	Talc	Formamidă-acetonă-etanol (2 : 8 : 4,2)	n-Heptan-tetrahidrofuran-toluen (5 : 4 : 1)	Ergocristină Dihidroergotamină	(39)

* — pentru detectarea produșilor de hidroliză

— alcalinizarea suportului în cazul cromatografiei de adsorbție și a fazei mobile în cazul cromatografiei de repartiție, în anumite condiții, conduce la o mai bună reproductibilitate în separarea diferitelor grupe de alcaloizi ;

— cromatografia de adsorbție este mai puțin sensibilă, dar prezintă o mai bună reproductibilitate a Rf comparativ cu cea de repartiție. Astfel, o concentrație alcaloidă de 20—120 μg pe spot, aplicată pe strat de 0,25 mm, nu conduce la modificarea valorii Rf în cazul cromatografiei de adsorbție ; în schimb, în cromatografia de repartiție, concentrații

între 5 şi 40 µg, în aceleaşi condiţii, pot da o variaţie de creştere a valorilor Rf cu 0,1 u.

Sistemele cromatografice experimentale şi Rf obţinute pentru diferiţi alcaloizi sînt date în tabelul II.

Din tabelul II rezultă că sistemele 1—5,9 n-au dat rezultate satisfăcătoare, deoarece :

— ergometrina rămîne pe strat împreună cu acidul lisergic (1—3) ;

— ergometrina, ergotamina, ergotoxina au practic aceleaşi viteze de migrare cu izomerii lor dextrogiri (1, 2, 4, 5) ;

— ergometrinina se suprapune peste ergotamina (4) ;

— ergotaminina are aceeaşi viteză de migrare cu ergotoxina (3, 9) ;

— sistemele 6, 7, 8 au condus la o separare satisfăcătoare a alcaloizilor. Pentru a verifica puterea de rezoluţie a acestor sisteme, s-a cromatografiat un total alcaloidic din producţie curentă alături de alcaloizii puri, separat şi în amestec.

Imaginile cromatografice sînt redate schematic în figurile 1, 2 şi 3.

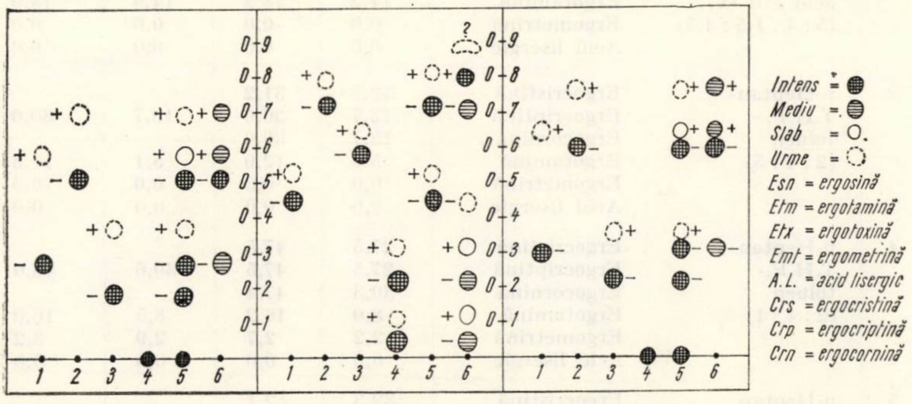


Fig. 1 *Fig. 2* *Fig. 3*

Din examinarea acestor cromatograme se observă următoarele :

— *sistemul nr. 6* asigură o bună departajare a alcaloizilor care provin de la acizii d-lisergic (activi fiziologic) şi d-izolisergic (practic inactivi) (fig. 1), dar nu diferenţiază alcaloizii din grupele ergotaminei şi ergotoxinei. Grosimea stratului de 0,25 mm suportă o încărcare medie de 100—120 µg alcaloizi pe spot, fără modificarea Rf, fapt care permite ca sistemul să poată fi utilizat pentru determinări cantitative ;

— *sistemul nr.* 7 permite identificarea componentelor complexului ergotaminic şi ergotoxinic, diferenţiază alcaloizii din seria acidului d-lisergic şi a acidului d-izolisergic, dar la grosimea stratului de 0,25 mm nu permite o încărcare mai mare de 10 µg alcaloizi pe spot. Creşterea concentraţiei pe spot conduce la o deplasare a Rf în sensul migrării fazei mobile cu 0,03 u. Rf pentru fiecare 10 µg alcaloid spotulat în plus. Acest sistem ne-a permis să stabilim în totalul alcaloidic examinat (F = 1 023/1—III) prezenţa următorilor acaloizi :

a) grupa ergotaminei : ergotamină, ergosină în cantităţi aproape egale, precum şi diastereoizomerii lor ;

b) grupa ergotoxinei : ergocriptină şi izomerul ei dextrogir, urme de ergocristină, ergocornină lipsă ;

Tabelul II

Sinteze cromatografice experimentale

Nr.	Faza mobilă	Alcaloizii separați	hRf separat -ină	hRf separat -inină	hRf amestec -ină	hRf amestec -inină
		A. Silicagel G cu 0,1% NaOH (5 : 10)				
1	n-Heptan	Ergocristină	11,0	11,0		
	T.H.F.-(x)	Ergocriptină	12,3	12,3	12,0	12,0
	toluen	Ergocornină	12,2	12,2		
	cloroform	Ergotamină	3,8	3,8	4,1	4,1
	(5 : 4 : 1 : 5)	Ergometrină	0,0	0,0	0,0	0,0
		Acid lisergic	0,0	0,0	0,0	0,0
2	n-Heptan	Ergocristină	24,0	37,7		
	T.H.F.	Ergocriptină	23,0	38,0	31,6	46,3
	toluen	Ergocornină	22,7	39,2		
	acid etil (x)	Ergotamină	14,2	18,2	14,9	18,9
	(5 : 4 : 1,5 : 4,5)	Ergometrină	0,0	0,0	0,0	0,0
		Acid lisergic	0,0	0,0	0,0	0,0
3	n-Heptan-	Ergocristină	12,5	31,2		
	T.H.F.-	Ergocriptină	13,7	30,0	13,7	30,0
	toluen	Ergocornină	13,7	30,0		
	(2 : 4 : 5)	Ergotamină	5,0	12,0	5,1	11,8
		Ergometrină	0,0	0,0	0,0	0,0
		Acid lisergic	0,0	0,0	0,0	0,0
4	n-Heptan-	Ergocristină	27,5	47,5		
	T.H.F.-	Ergocriptină	27,5	47,5	30,6	48,0
	toluen	Ergocornină	30,3	47,4		
	(2 : 4 : 1)	Ergotamină	8,0	16,2	8,5	16,0
		Ergometrină	2,2	2,7	2,9	3,2
		Acid lisergic	0,0	0,0	0,0	0,0
5	n-Heptan	Ergocristină	32,3	52,1		
	T.H.F.-	Ergocriptină	35,4	46,9	39,7	63,8
	toluen	Ergocornină	33,0	49,0		
	(1 : 4 : 1)	Ergotamină	16,0	44,0	17,8	45,2
		Ergometrină	5,4	8,2	6,3	10,4
		Acid lisergic	0,0	0,0	0,0	0,0
6	T.H.F.-	Ergocristină	48,8	68,1		
	toluen	Ergocriptină	48,8	68,1	50,9	69,6
	(4 : 1)	Ergocornină	51,0	69,2		
		Ergotamină	27,0	58,2	27,2	57,9
		Ergometrină	17,9	36,8	18,1	37,0
7	Benzen-	Ergocristină	44,3	51,8	45,1	52,1
	ciclohexan-	Ergocriptină	71,0	79,2	71,5	81,4
	dietilamină	Ergocornină	57,6	64,5	—	—
	(5 : 2 : 0,01)	Ergotamină	4,7	11,2	4,5	12,5
		Ergosină	21,5	31,0	22,2	31,9
		Ergometrină	0,0	—	0,0	—
		B. Silicagel H cu 0,1% NaOH (5 : 12)				
8	T.H.F.-	Ergocristină	57,9	75,0		
	toluen	Ergocriptină	58,5	76,2	58,7	75,8
	(3 : 2)	Ergocornină	58,0	75,4		
		Ergotamină	29,5	64,3	29,8	64,0
		Ergometrină	21,8	35,5	21,2	35,1
		Acid lisergic	0,0	—	0,0	—

Continuare tabelul II

Nr.	Faza mobilă	Alcaloizii Separați	hRf			
			separat		amestec	
			-ină	-inină	-ină	-inină
			C. Silicagel H cu apă (5 : 12)			
9	T.H.F.-toluen-dietilamină (4 : 1 : 0,05)	Ergocristină	47,8	55,8		
		Ergocriptină	48,0	56,2	53,1	65,8
		Ergocornină	48,1	56,2		
		Ergotamină	34,2	48,5	35,1	56,4

T.H.F. = tetrahidrofuran
Acetiletil – Acetat de etil
La sistemul nr. 7, suportul solid se impregnează cu un amestec de formamidă-etanol absolut.

c) ergometrină și acid lisergic, absente ;

d) semnalăm prezența unui spot slab fluorescent, de natură alcaloidică, la hRf : 88,7 pe care nu l-am putut identifica cu certitudine, dar care presupunem că este EK-115, alcaloid descoperit de K. Macek (42) și catalogat în grupa ergotoxinei. Ipoteza trebuie verificată (fig. 2) ;

— *sistemul nr. 8* separă satisfăcător amestecul de ergotamină, ergotoxină și ergometrină. Cu toate acestea, în totalul alcaloidic, separarea ergotoxinei de ergotaminină, ca și a ergotaminei de ergometrinină se face la limită (diferența de hRf = 5), fapt ce impune prudență în utilizarea lui (fig. 3).

Din cele expuse rezultă că pentru identificarea și dozarea spectrului alcaloidic din materia primă, produse intermediare și preparate farmaceutice, este necesar să se execute simultan două cromatograme după sistemele nr. 6 și 7, menționate mai sus.

Reproductibilitatea acestor sisteme este strict dependentă de factori care influențează, în general, cromatografia pe strat subțire : gradul de activare a absorbantului, de saturare a vasului cromatografic cu vaporii fazei mobile, raportul formamidă/silicagel, pH-ul suportului sau fazei mobile, calitatea reactivilor etc. Se recomandă ca într-o etuvă de dimensiuni obișnuite să nu se activeze mai mult de două plăci impregnate cu formamidă-etanol, în caz contrar activarea va fi insuficientă și deci calitatea cromatogramei va fi necorespunzătoare. De asemenea, efectuarea cromatogramelor trebuie să se facă cu multă acuratețã, în special cînd este utilizat sistemul nr. 7.

MODUL DE LUCRU

1. Pregătirea soluțiilor pentru cromatografiere

a) *Totalul alcaloidic* (Ergoton) : se dizolvă în cloroform alcalinizat cu 0,1% dietilamină în concentrație de 0,1%. 0,1 ml soluție cloroformică corespunde la aproximativ 90 μg alcaloizi totali.

b) *Soluțiile etalon :* acid lisergic, tartrat de ergotamină, tartrat de ergosină, maleat de ergometrină, etansulfonat de ergotoxină, ergocristină, ergocriptină și ergocornină se dizolvă în cloroform alcalinizat cu 0,1% dietilamină în concentrație de 0,1%.

0,1 ml soluție cloroformică corespunde la aproximativ 100 μg alcaloizi.

2. **Pregătirea cromatoplăcilor**

a) *Pentru sistemul nr. 6* (C.S.S. — adsorbție)

Materiale : silicagel G-Merck pentru C.S.S.
soluție 0,1% hidroxid de sodiu (R) faza mobilă : tetrahidrofuran-toluen (4 : 1) (v/v)
— plăci de sticlă 90 × 120 mm
— dispozitiv pentru întins suspensia de silicagel

Modul de lucru : 10 g silicagel G se omogenizează cu 20 ml soluție 0,1% hidroxid de sodiu și suspensia se întinde pe 4 plăci de sticlă, grosimea stratului : 0,25 mm. După expunere la aer 40—45 de minute, plăcile se activează o oră la 120° ± 2°. Plăcile se păstrează în exicator pe clorură de calciu *sicc.* Înainte de întrebuințare se activează. Din soluțiile de la punctele 1 a și 1 b se spotulează un volum corespunzător la aproximativ 40 µg alcaloizi. Mărimea spoturilor nu trebuie să depășească 2—3 mm în diametru. În aceste condiții pe placă se pot aplica 6—7 spoturi ; timp de migrare 20 de minute pentru o distanță de aproximativ 10 cm. Placa se usucă la temperatura camerei, sub nișă, și spoturile se identifică la lumina ultravioletă.

b) *Pentru sistemul nr.* 7 (C.S.S. repartiție)

Materiale : — silicagel G-Merck pentru C.S.S.
— faza staționară : formamidă-etanol absolut (4 : 7,5) (v/v)
— faza mobilă : benzenciclohexandietilamină (5 : 2 : 0,01) (v/v)

Modul de lucru : 5 g silicagel G neutru se omogenizează cu 11,5 ml amestec formamidăetanol absolut și suspensia se întinde pe 2 plăci de sticlă, grosimea stratului : 0,25 mm. Se zvîntă la aer 15 minute, apoi se activează 10 minute în etuvă la 60° ± 2°. Este de preferat ca plăcile să fie proaspăt preparate și utilizate imediat. Din soluțiile de la punctele 1 a și 1 b se spotulează un volum corespunzător la aproximativ 4 µg alcaloizi. Diametrul spotului la start : 1—2 mm. Timp de migrare 45 de minute pentru o distanță de aproximativ 10 cm. Placa se usucă la temperatura camerei, sub nișă, iar spoturile se identifică la lumina ultravioletă.

Observație : în vasul de cromatografiere, cu capac etanș, se introduce o fișie de hîrtie de filtru 120 × 200 mm pentru saturarea rapidă a atmosferei cu vaporii fazei mobile. Timp de saturare : 30 de minute.

CONCLUZII

1. S-a stabilit un sistem de cromatografie pe strat subțire care permite separarea acidului lisergic, ergometrinei, ergotaminei, ergotoxinei și diastereoizomerii lor, dar nu diferențiază alcaloizii din complexul ergotaminic și ergotoxinic.

2. S-a stabilit un sistem de cromatografie pe strat subțire care permite separarea ergotaminei, ergosinei, ergocristinei, ergocriptinei, ergocorninei și diastereoizomerii lor.

În sistemele experimentale s-au precizat următoarele :

3. Silicagelul G conduce la o mai bună separare a amestecului de alcaloizi decît silicagelul H, în condițiile noastre de lucru.

4. pH-lul alcalin al suportului sau fazei mobile, în anumite limite, favorizează o mai bună departajare şi reproductibilitate la separarea grupelor de alcaloizi decît pH-ul neutru.

5. Cromatografia de repartiţie este mai sensibilă decît cea de adsorbţie, în schimb valoarea Rf variază în plus sau minus, dependent de cantitatea de alcaloid spotulat, în medie cu 0,03 u. pentru fiecare 10 µg alcaloizi.

6. Cromatografia de adsorbţie este de 4 ori mai puţin sensibilă, în schimb valoarea Rf rămîne constantă pentru variaţii de 20—120 µg alcaloizi pe spot.

7. Sistemele prezintă importanţă practică, deoarece pot fi aplicate ca metode de serie la separarea grupelor de alcaloizi şi în acest fel, la aprecierea „chimică" a calităţii preparatelor farmaceutice, semifabricatelor şi a materiei prime.

BIBLIOGRAFIE

1. AGURELL S., RAMŞTAD E. — *Lloydia*, 1962, *25*, 2, 67.
2. ALEXANDER TH. G., BANES D. — *J. Pharm. Soci.*, 1961, 50, 201.
3. BAYER J. — *Magy. Kem. Folyoirat*, 1958, 64, 429.
4. BERG A. M. — *Pharm. Weekbl.*, 1952, 87, 282.
5. CARLESS J. E. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1953, 5, 883.
6. FRENCH W. N., WEHRLI A. — *J. Pharm. Sci.*, 1965, *54*, 10, 1 515, 1 726.
7. GRAF E., NEUHOFF E. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1954, 4, 399.
8. GRÖGER D., ERGE D. — *Pharmazie*, 1963, 18, 346.
9. GENEST K., FARMILO C. G. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1964, 16, 250.
10. GENEST K., FARMILO C. G. — *J. Chromatog.*, 1965, *19*, 3, 531.
11. HORÁK P., KUDRNÁK S. — *Cs. Farm.*, 1966, 15, 483.
12. JUGE J., WAARST V. — *Arch. Pharm. Chem.*, 1967, *74*, 21, 883.
13. KUKZINSKY L., ZAWIZKA T. — *Acta Pol. pharm.*, 1956, *13*, 5, 313.
14. KORNHAUSER A., PERPAR M. — *Farm. Vestn.*, 1967, *18*, 1—4, 1.
15. KORNHAUSER A., PERPAR M., GASPERNT L. — *Arch. Pharm.*, 1970, *303*, 11, 882.
16. LIEN-NIANG LI, CHI-CHENG FANG — *Yao Hsueh Hsueh Pao.*, 1964, 11, 3, 189.
17. MINGHETTI A. — *Pat. Ger.*, 1969, 1 806—984.
18. MOSQUEIRO A. T. — *Farmacognosia (Madr.)*, 1959, 19, 213.
19. MACEK K., CERNY A., SEMONSKY M. — *Pharmazie*, 1954, *9*, 5, 38.
20. MACEK K., VANECEK S. — *Pharmazie*, 1962, *17*, 8, 442.
21. PÖHM M. — *Arch. Pharm.*, 1958, *291*, 9, 468.
22. PÖHM M., FUCHS L. — *Naturwissenschaften*, 1953, 40, 244.
23. POLOVRĂGEANU I., STERESCU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1956, 3, 234.
24. PROHÁZKA V., KACKA F., PRUHA M., PITRA J. — *Cs. Farm.*, 1966, *15*, 7, 363.
25. RÖDER K., MUTSCHLER E., ROCHELMEYER H. — *Pharm. Acta. Helv.*, 1967, *42*, 7, 407.
26. RÖDER K., MUTSCHLER E., ROCHELEMYER H. — *Fresenius Z. Anal. Chem.*, 1969, *244*, 1, 46.
27. STERESCU M., FACLER S. — *Farmacia (Buc.)*, 1957, *3*, 217.
28. SEMONSKY M., BERAN M. — *Pat. Czech.*, 1965, 113—109.
29. SCHLIENTZ W., BRUNNER R., RUEGGER A., HOFMANN A. — *Pharm. Acta Helv.*, 1968, *43*, 8, 497.
30. SAPFEL W., ROCHELMEYER H. — *Pharm. Ztg. (Frankfurt)*, 1956, 101, 1 059.
31. TUNG-WEI CHOU — *Yao Hsueh Hsueh Pao.*, 1957, 5. 143.
32. TUZSON J., VASTAGH G. — *Pharm. Acta Helv.*, 1954, 29, 357.
33. TYFCZYNSKA J. — *Diss. Pharm. (Kraków)*, 1966, *18*, 5, 491.
34. VOIGHT R. — *Naturwissenschaften*, 1959, 46, 77.
35. VOIGHT R., WEISS F. — *Pharmazie*, 1958, 13, 212.
36. WICHLINSKI L., SKIBINSKI Z. — *Farm. Pol.*, 1966, *22*, 3, 194.
37. WICHLINSKI L. — *Acta Pol. Pharm.*, 1969, *26*, 6, 617.
38. WALDI D. — *Symp. Lyblice Czech.*, 1961, 139—151.

39. ZAREBSKA I., OSAROWSKI A. — *Farm.*, 1966, *22*, 7, 518.
40. * * * — Farmacopeea Internaţională, O.M.S., ediţia a II-a, 1967.
41. BOJOR O. — Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1967.
42. MACEK K., SEMONSKY M., VANECEK S., CERNY A. — *Naturwissenschaften*, 1955, 42, 647.

Indicele de clasificare : 615.711.71

RÉSUMÉ

V. Mişcov, Lellya Roşca, E. Nichiforesco — CONTRIBUTION À LA MISE EN VALEUR DE L'ERGOT DE SEIGLE INDIGÈNE. III. DÉTERMINATION QUALITATIVE DES ALCALOÏDES NATURELS DU TYPE LYSERGIQUE PAR CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE

Pour la détermination qualitative du complexe d'alcaloïdes à noyau lysergique de l'ergot de seigle, les auteurs ont établi par voie expérimentale deux systèmes chromatographiques sur couche mince, l'un d'adsorption et l'autre de répartition, en utilisant comme support le silicagel G-Merck neutre pour C.S.S.

Par la chromatographie d'adsorption (Silicagel G-Merck alcalinisé avec 0,2% NaOH ; phase mobile ; tétrahydrofuran — toluène = 4 : 1) on sépare le mélange d'acide lysergique, ergométrine, ergotoxine et leurs diastéroisomers.

Par la chromatographie de répartition (phase stationnaire : formamide — éthanol = 4 : 7,5 ; phase mobile : benzène — cyclohexane — diéthylamine = 5 : 2 : 0,01) on sépare en composants les complexes ergotaminiques et ergotoxiniques respectivement : ergotamine, ergosine, ergochristine, ergocryptine, ergocornine, ainsi que leurs diastéroizomers.

L'identification des spots se fait à la lumière U.V.

Les études expérimentales ont fait les précisions suivantes :

1. La chromatographie d'adsorption : la valeur du RF demeure constante pour des variations de 20—120 microgrammes alcaloïdes par spot.

2. La chromatographie de répartition est d'environ 4 fois plus sensible que celle d'adsorption, par contre la valeur du RF varie en moyenne de 0,03 unités pour chaque 10 microgrammes d'alcaloïde spotulé, la concentration optimum y étant d'environ 5 par spot.

3. Les systèmes chromatographiques proposés présentent une importance pratique, car ils peuvent être utilisés comme méthodes de série pour l'identification et le dosage des groupes d'alcaloïdes et de cette manière, pour l'estimation „chimique" de la qualité des préparations pharmaceutiques, des produits demifabriqués et de la matière première.

ZUSAMMENFASSUNG

V. Mişcov, Lellya Roşca, Ecaterina Nichiforescu — BEITRÄGE ZUR VERWERTUNG VON EINHEIMISCHEN SECCALE CORNUTUM. III. MITTEILUNG. QUALITATIVE BESTIMMUNG DER NATÜRLICHEN ALKALOIDE VON LYSERGISCHEN TYPS DURCH DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHIE

Zur qualitativen Bestimmung des Komplexes der Alkaloide mit lysergischem Kern aus dem Secale cornutum haben Verff. experimentell zwei chromatographische Systeme auf dünner Schichte bestimmt, eines der Adsorption und des andere der Verteilung, wobei sie als Grundlage neutrales Silicagel G-Merck benützten.

Durch die Adsorbtionschromatographie (Silicagel G-Merck mit 0,2% NaOH alkalisch gemacht ; bewegliche Phase, Tetrahydrofuran — Toluen = 4 : 1) teilt man das Gemisch von Lyserginsäure, Ergometrin, Ergotoxin und ihrer Diasteroisomeren.

Durch die Verteilungschromatographie (stationäre Phase : Formamid-Äthanol = 5 : 2 : 0,01) trennt man die betreffenden ergotaminischen und ergotoxinischen Komplexe in ihre Komponente : Ergotamin, Ergosin, Ergocristin, Ergocriptin, Ergocornin sowie ihre Diasteroisomeren.

Die Identifizierung der Spots erfolgt im ultraviolettem Licht.

Die experimentellen Untersuchungen haben golgendes festgestellt:

1. Bei Absorbtionschromatographie bleibt der RF-Wert für die Variationen von 20—120 Mikrogramm Alkaloid pro Spot konstant.

2. Die Verteilungschromatographie ist etwa 4 mal empfindlicher als die der Absorbtion, degegen variiert der Wert von RF im Mittel um 0,03 Einheiten für je 10 Mikrogramm des Alkaloids im Spot.

3. Die vorgeschlagenen chromatographischen Systeme haben praktische Bedeutung, denn sie können als Serienmethode bei der Identifizierung und Dosierung der Alkaloidgruppen benützt werden und auf diese Art zur „chemischen" Beurteilung der Eigenschaft der pharmazeutischen Präparate, der Halbfabrikate und der Rohmateriale.

SUMMARY

V. Mâşcov, Lellya Roşca, E. Nichiforescu — CONTRIBUTIONS TO THE VALORIFICATION OF INDIGEN SECALIS CORNUTA. NOTE III. QUALITATIVE DETERMINATION OF NATURALLY OCCURING ALKALOIDS OF THE LYSERGIC TYPE BY THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY

The authors have established two experimental systems of thin-layer chromatography (for absorption and for repartition) for the qualitative determination of the complex of alkaloids with lysergic nucleus from secalis cornuta. The substratum employed was Merck silicagel. By the adsorption chromatography (Merck G-silicagel made alkaline with 0,2% NaOH solution; the mobile phase, Tetrahydrofurane — toluene = 4 : 1) it was possible to separate from the mixture the lysergic acid, ergometrine, ergotoxine and their diasteroisomers. By repartition chromatography (the stationary phase consisting in: formamide — ethanole = 4 : 7,5; the mobile phase consisting in benzene-cyclohexane-diamine = 5 : 2 : 0,01) the ergotaminic and the ergotoxinic complexes were separated in their components, namely: ergotamine, ergosine, ergocristine, ergocryptine, ergocronine and their diasteroisomers. Identification of the spots was achieved with U.V. light. The experimental studies have allowed for the following conclusions: 1. — absorption chromatography evidenced that the value of the RF remains constant for variations between 20 and 120 micrograms of alkaloids per spot; 2. — repartition chromatography is approximately 4 times more sensitive than the absorption chromatography but the value of the RF varies on the average by 0,03 units for every 10 micrograms of alkaloid, optimum concentration being of 5 per spot; 3. — the chromatographic systems suggested by the authors have a considerable practical importance, because they can be used as current methods for the identification and the dosage of groups of alkaloids and thus for the „chemical" evaluation of the activity of pharmaceutical preparations, of the semi-processed preparations and of the raw material.

РЕЗЮМЕ

В. Мышков, Лелия Рошка, Екатерина Никифореску — К ВОПРОСУ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАТОЧНЫХ РОЖКОВ МЕСТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ. СООБЩЕНИЕ III. КАЧЕСТВЕННЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИРОДНЫ АЛКАЛОИДОВ ЛИЗЕРГИЧЕСКОГО ТИПА ПРИ ПОМОЩИ ТОНОСТЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Для качественного определения содержащеюся в маточных рожках, комплекса алкалоидов с лидергическим ядром и авиоры экспериментально установили 2 тонкослойных хроматографических системы одна — с применением адсорбции, а другая — распределения и использованием в качестве субстрата нейтфрального силикагела G-Мерк для CSS.

При помощи адсорбционной хроматографии (подщелочный при помощи 0,2% NaOH силикагел G-Мерк; тетрагидрофуран-толуен=4:1) смесь отделялась от лидергической эргометрической кислоты от эргометрина, от эрготоксина и от их диастероизомеров.

При помощи распределительной хроматографии (стационарная фаза: формаимин-этанол= 4:7,5; подвижная фаза: бензен-циклогексан-диэтиламин = 5:2:0,01)

отделялись в форме компонентов соответствующие эрготаминовые и эрготоксиновые комплексы: эрготамин, эргосин, эргокристин, эргокорнин, а также и их дезодиастероизомеры.

Идентификация пятен производилась в ультрафиолетовом спектре.

Экспериментальные исследования уточнили следующие обстоятельства:

1 — при абсорбционной хропатографии значение Rf остается постоянным при вариациях 20—120 микрог алкалоидов в пятне.

2 — распределеительная хроматография приблизительно в 4 раза более чувствительна чем адсорбционная хроматография, но взамен этого значение Rf варьирует в среднем на 0,03 ед. На каждые 10 микрог алкалоида в пчтне; оптимальная концентрация = приблизительно 5 — на каждое пятно.

3 — Предлагаемые хроматографические системы имеют практическое значение так как они могут быть использованы как серийные методы при идентификции и количественном определении алкалоидных групп, и тем самым — при химической „оценке'' качества аптечных препаратов, полуфабрикатов, а также и сырья.

REFERATE

NOI DERIVAŢI DE CHINAZOLINĂ 1. SINTEZĂ ŞI DE CERCETĂRI FARMACOLOGICE PRELIMINARE ASUPRA UNUI PRODUS ANTI-INFLAMATOR SL-573, **T. Komatsu H. Awata, Y. Sakai, T. Inukai, M. Yamamoto, S. Inaba,** Arzneim. Forsch., 1972, *22*, 11, 1 958—62

Din seria derivaţilor de chinazolină autorii au ales compusul SL-573 sau 1-ciclopropimetil-4-fenil-6-metoxi-2 (1H)-chinazolinonă, ca fiind cel mai reprezentativ în ceea ce priveşte acţiunea antiinflamatoare.

În lucrare se descrie sinteza pornind de la para-anisidină, cercetările farmacologice şi toxicologice.

Studiul acţiunii antiinflamatoare se face prin aplicarea mai multor teste (edemul indus prin carrageenin, granulomul produs prin implantarea de pelete de bumbac, artrita experimentală prin injectare de bacterii aparţinînd speciei *Mycobacterium)* se mai determină efectul asupra permeabilităţii capilare şi acţiunea analgezică.

Rezultatele obţinute relevă efectul antiinflamator marcat al compusului SL-573, aproape de 4 ori mai activ decît acidul mefenamic, în diferite tipuri de inflamaţii dar activ şi în artrita experimentală, ceea ce constituie un aspect favorabil unei viitoare utilizări terapeutice a substanţei. Aceasta are o toxicitate scăzută şi nu produce tulburări gastrointestinale sau ulcere nici la doza de 1 000 mg/kilocorp, deci se poate folosi calea orală pentru administrarea lui SL-573

Elena Cristea

ABSORBŢIA, DISTRIBUŢIA, BIOTRANSFORMĂRILE ŞI EXCREŢIA AZIDOCILINEI, O NOUĂ PENICILINĂ DE SEMI-SINTEZĂ, URMĂRITE LA ŞOARECE, ŞOBOLAN ŞI CÎINE, **C. H. Ramsay, N. O. Bodin, E. Hansson,** Arzneim. Forsch., 1972, *22*, 11, 1962—69

Azidocilina, penicilină de semi-sinteză are spectrul antimicrobian şi proprietăţile chimioterapice asemănătoare benzilpenicilinei. Se utilizează sarea de sodiu a acidului 6-(D-alfa-azidofenilacetamido)-penicilinic avînd un atom marcat — S^{35}, care se administrează oral şi parenteral la cîine, şobolan şi şoarece. Se determină apoi radioactivitatea totală a serului la diferite perioade de timp ca şi concentraţia din diferite ţesuturi.

După administrare, concentraţia sanguină maximă apare la o oră, se menţine la un nivel mediu pînă la 6 ore, iar excreţia este totală la 48 ore.

Se elimină prin urină, bilă şi fecale în care au fost puşi în evidenţă: acidul alfa-azidobenzil-peniciloic, alfa-aminobenzil-penicilina şi acidul peniciloic.

Elena Cristea

ORSZÁGOS ... KÖNYVTÁR

CONTENTS

Page

Original centributions. Experimental studies.

V. Galea, Maria Arieşan, Letiţia Popa — *A comparative study of the methods empleoyed in the evaluation of* DL_{50} 449

J. Máthé, G. Racz. — *Characterization of the mucilage from the leafs of* *Helianth emum sp. (Cistaceae)* 457

C. Burduja, Eliza Ghiuru — *Observations on the developement of structures in correlation with the morphological evolution in Rumex obtusifolius L. species in the first year. I. The hypocotylaeae part* . . . 461

E. Trandafilova, A. Trandafilova — *Obtention of the injectable solution of nivolidin-iodine-methylate* 473

Adriana Popovici — *Changes in the cutaneous permeability following the application of dermal preparations. Note II. The influence of hialuronidase on the activity of onguents containing antibiotics* 480

Otilia Bugnariu — *The study of the in vitro yield of cardiotonic glycosides from suppositories containing digitalis powder. Note V* . . . 491

V. Mîşcov, Lellya Roşca, Ecaterina Nichiforescu — *Contributions to the valorification of the indigen Secalis cornuta. Note III. Qualitative determination of natural alkaloids of the lysergic type by thin-layer chromatograpy* 499

Reviews

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Originalarbeiten. Experimentelle Forschungen

V. Galea, Maria Arieşan, Letiţia Popa — *Vergleichende Untersuchungsmethoden zur Bestimmung des* DL_{50} 449

J. Mathé, G. Racz — *Kennzeichnende Eigenschaften des Schleimes aus den Helianthemum sp. (Cistaceae) — Blättern* 457

O. Burduja, Eliza Ghiuru — *Beobachtungen über die Entwicklung der Struktur in Korrelation mit der morphologischen Entwicklung der Rumex obtusifolius L im ersten jahr. Der Teil über den Keimblättern* 461

E. Trandafilova, A. Trandafilova — *Die Erzeugung einer injizierbaren Lösung aus Nivaldin und metilierten Iod* 473

Adriana Popovici — *Veränderungen der Hautpermeabilität nach Anwendung von Hautpräparaten. II. Mitteilung. Der Einfluss der Hyaluronidase auf die Wirkung der Salben mit Antibiotika* 480

Otilia Bugnariu — *Forschung über das Freisetzen in vitro von kardiotonischen Gykosider aus Zäpfchen mit Digitalispulver. V. Mitteilung* . . 491

V. Mîşcov, Lellya Roşca, Ecaterina Nichiforescu — *Beiträge zur Verwertung von einheimischen Seccale cornutum. III. Mitteilung. Qualitative Bestimmung der natürlichen Alkaloide lysergischen Typs durch Dünnschichtchromatographie* 499

Rezensionen

Referate

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы и экспериментальные исследования

В. Галя, Мария Ариешан, Летиция Попа — *Сравнительное исследование методов установления ДЛ$_{50}$* 449

Ж. Матэ, Г. Рачь — *Характеристика слизи содержащейся в листьях Helianthum sp. (Cistaceae)* 457

К. Бурдужа, Елиза Гюру — *Наблюдения по вопросу развития структуры в кореляции с морфологическим развитием в течение первого года жизни вида Rumex obtusifolius L. Сообщение I. Надсемядольная часть растения* 461

Н. Трандафилова, А. Трандафилова — *Получени ераствора нивалидин-йодметилат для впрыскиваний* 473

Адриана Попович — *Изменение кожной проницаемости после применения кожных лекарственных препаратов. Сообщение II. Влияние гиалуронидазы на активность мазей, содержащих антибиотики* 480

Отилия Бугнариу — *Исследования по вопросу утраты ин витро кардиотонических глюкозидов, содержащихся в суппозиториях приготовленных с применением порошка наперстянки. Сообщение У* 491

В. Мышков, Леллия Рошка, Екатерина Никифореску — *К вопросу использования маточных рожков местного происхождения. Сообщение III. Качественное определение природных лизергического типа алколоидов при помощи метода тонкослойной хроматографии* 499

Рецензии

Рефераты

FARMACIA Nr. 8/1973

1974 IAN 09

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

V. Galea, Maria Arieșan, Letiția Popa — *Studiu comparativ al metodelor de evaluare a DL_{50}* 449

J. Máthé, G. Rácz — *Caracterizarea mucilagiului din frunzele de Helianthemum sp. (Cistaceae)* 457

C. Burduja, Eliza Ghiuru — *Observații asupra dezvoltării structurii corelată cu evoluția morfologică la specia Rumex obtusifolius L. în primul an, Partea hipocotie* 461

E. Trandafilova, A. Trandafilov — *Obținerea soluției injectabile de nivalidin-iod metilat* 473

Adriana Popovici — *Modificarea permeabilității cutanate după aplicarea preparatelor dermice. Influența hialuronidazei asupra activității unguentelor cu antibiotice* 480

Otilia Bugnariu — *Cercetarea cedării in vitro a glucozidelor cardiotonice din supozitoarele cu pulbere de digitală. Nota V.* 491

V. Mîșcov, Lellya Roșca, Ecaterina Nichiforescu — *Contribuții la valorificarea cornului secarei indigen Nota III. Determinarea calitativă a alcaloizilor naturali de tip lisergic prin cromatografia pe strat subțire* 499

Recenzii

Referate

„Taxele poștale plătite în numerar pe anul 1973, conform aprobării D.P.D.P. nr. 137/7225/1972

I. P. I. c. 3139

42.500

Lei 6

E2159

R

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

REFERÁLVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil: prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct: prof. E. CIONGA
Secretari de redacție: conf. ȘT. TAMAȘDAN
farm. VASILICA-TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEȘAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, prof. D. CONSTANTINESCU, prof. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DAIANU (Baia-Mare), prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FĂRȘIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. M. LUPAȘ, farm. AL. MATEI (Pitești), prof. GH. NICULESCU, conf. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ȘTEFĂNESCU, conf. N. ȚUCHEL

9

SEPTEMBRIE 1973

SOMMAIRE

Page

Travaux originaux. Recherches expérimentales

Lya Sommer, Elena Vulpe — *Contributions à l'identification, la classification et la connaissance des utilisations thérapeutiques locales de la flore médicinale provenant du village de Dumbrăveni-Crasna, département de Gorj* 513

Nadejda Pâslăraşu, Gh. Dihoru, Gh. Soresco — *Contributions à la réconsidération de l'espèce Listera ovata (L), R, Br.* 523

Viorica Istudor — *Contributions à l'étude pharmacognostique de l'espèce Lepidium ruderale L. II. La localisation, le dosage et l'isolement de l'allantoïne* 529

Doina Albulesco, Maria Repta — *Contributions à la mise en valeur des plantes Malva silvestris L. et Malva glabra Desv. par l'estimation de leur qualité en fonction du contenu en mucilages* 537

C. Bojor — *Critères nouveaux pour la détermination des espèces du genre Claviceps Tul* 545

Gh. Iftode, Ursula Stănesco, E. Grigoresco — *Recherches effectuées dans le domaine des tritherpénoïdes. L'isolement et l'étude de la pruïne contenue dans la cuticule des grains de raisin* 549

V. Mâşcov, Ecaterina Nichiforesco, Lellya Roşca, Constanţa Rizesco, I. Velea — *Contributions pour la mise en valeur de l'ergot de seigle indigène. IV. L'étude de l'extraction du total alcaloïdique à l'éthanol* 557

De l'activité de l'Union des Sociétés de Sciences Médicales

Analyses

Comptes rendus

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Pogresului nr. 8. — Telefon 13.89.73

VOLUMUL XXI Numărul 9 SEPTEMBRIE 1973

SZEGED KÖNYVTÁR

Contribuții la identificarea, cartarea și cunoașterea utilizărilor terapeutice locale a florei medicinale din satul Dumbrăveni-Crasna, Județul Gorj

Lya Sommer, Elena Vulpe

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de Farmacie (Șeful disciplinei : Prof. dr. doc. Eugen Constantinescu), București

REZUMAT *Studiul se înscrie în problematica largă privitoare la depistarea bazinelor naturale de plante medicinale și conduce la identificarea a 27 de plante medicinale, producătoare de cantități apreciabile de produse vegetale, curent utilizate, în satul Dumbrăveni-Crasna, județul Gorj. Culegerile din medicina populară locală au dezvăluit valoarea proprietăților terapeutice a numeroase plante, dintre care unele cu utilizări, fundamentate astăzi din punct de vedere științific, iar altele, a căror utilizare poate constitui veritabile izvoare de idei pentru noi valorificări.*

Plante medicinale

Satul Dumbrăveni-Crasna, situat la 30 km N-E de Tîrgu Jiu, reședința județului Gorj, la 45°15′ latitudine, 23°25′ longitudine estică și la altitudinea de 600 m face parte din depresiunea Stănești-Animișul, depresiunea Jiului „alungit pe sub munte, mai mult regiune colinară, formată din mici bazinete, despărțite de pinteni transversali cu șei și curmături în lungul lor" (1, 2). Ocupă un loc dreptunghiular de-a lungul apei Sunătoarea, avînd o suprafață de 2 000 ha. În lunci, solul este format dintr-un strat argilos de 15—20 cm grosime, urmat de nisip și pietriș. Un sol bun de pădure acoperă dealurile într-un strat relativ subțire. Adevăratele bogății ale acestei regiuni sînt fînețele și pomii roditori.

Satul Dumbrăveni-Crasna are o climă dulce, plăcută, ferită de curenți atmosferici, de ierni geroase cu zăpezi mari și de temperaturi excesive. Iarna începe în decembrie, prelungindu-se de multe ori pînă la sfîrșitul lui martie. Perioadele cu cele mai multe precipitații sînt lunile martie-mai și octombrie-

noiembrie, cele mai numeroase fiind aduse de crivăț. Dinspre N-V bate și „vîntul mare", cum spun localnicii. În această localitate predomină pădurile întinse de stejar (3) (fig. 1).

1. *Identificarea și cartarea plantelor medicinale din satul Dumbrăveni-Crasna*

Depistarea bazinelor naturale de plante medicinale, problemă de stat, în care se înscrie și studiul de față a implicat cunoașterea florei teritoriului delimitat. Condițiile locale pedoclimatice deosebit de favorabile au determi-

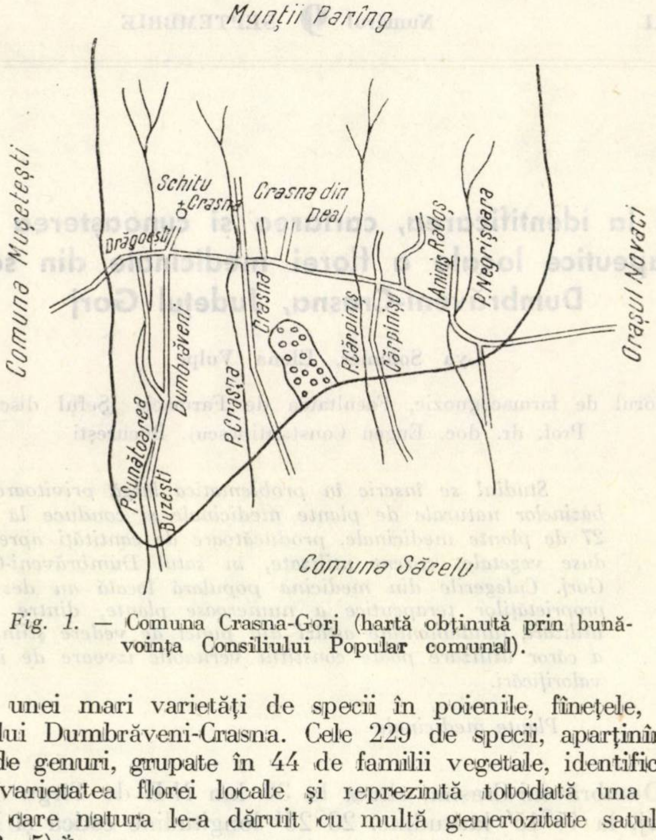


Fig. 1. — Comuna Crasna-Gorj (hartă obținută prin bunăvoința Consiliului Popular comunal).

nat existența unei mari varietăți de specii în poienile, fînețele, zăvoaiele și pădurile satului Dumbrăveni-Crasna. Cele 229 de specii, aparținînd unui număr de 140 de genuri, grupate în 44 de familii vegetale, identificate în acest sat, explică varietatea florei locale și reprezintă totodată una din avuțiile naționale, pe care natura le-a dăruit cu multă generozitate satului Dumbrăveni-Crasna (3—5) *.

Potrivit scopului urmărit, atenția noastră s-a îndreptat spre plantele medicinale cu importanță terapeutică actuală, a căror apreciere sub aspect cantitativ a fost efectuată cu ajutorul unor metode curent utilizate în acest sens ** (tabelul I însumează rezultatele obținute).

După cum rezultă din tabelul I, satul Dumbrăveni-Crasna cu o suprafață de numai 2 000 ha, dintre care mai mult de jumătate aparțin agriculturii, cuprinde terenuri cu variate plante medicinale, capabile să furnizeze produse vegetale în cantități apreciabile.

---

* Aducem călduroase mulțumiri dr. Forstner Silvester pentru bunăvoința și competența cu care ne-a ajutat la determinarea speciilor.

** Mulțumim dr. farm. Tarpo Elena și dr. farm. Bojor Ovidiu, pentru indicațiile competente date în munca de cartare a florei medicinale.

2. *Culegeri din medicina tradițională locală*

Datorită poziției geografice a satului Dumbrăveni-Crasna și mai cu seamă varietății de plante nu este surprinzător că și în această parte a țării s-au păstrat numeroase tradiții, care se reflectă și în medicina populară locală. Ne-a atras în mod deosebit atenția, utilizarea în scopuri terapeutice de anu-

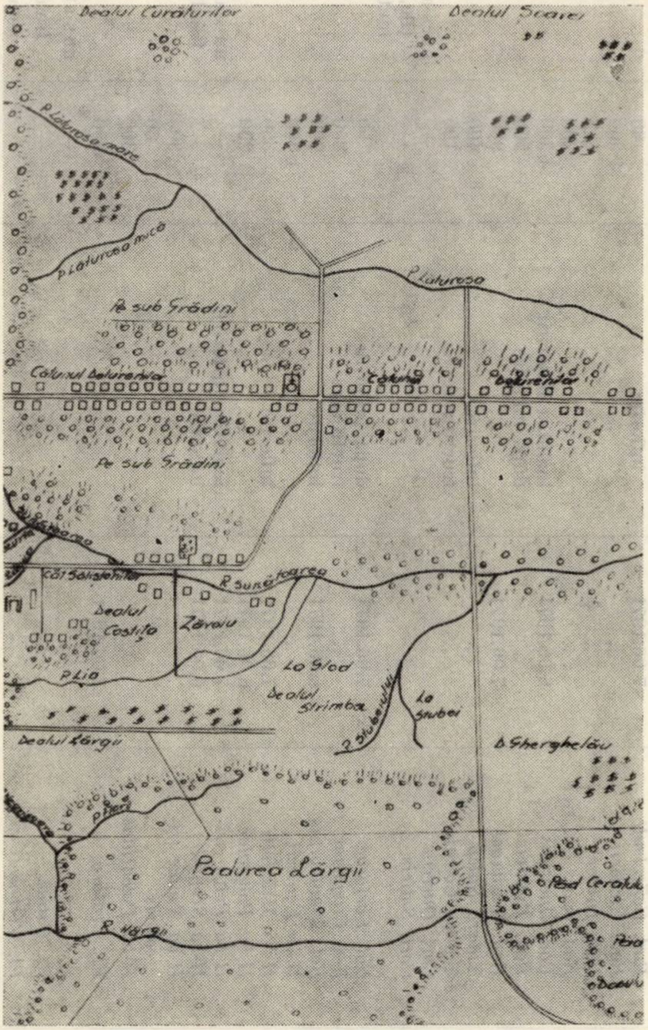


Fig. 2. — Satul Dumbrăveni-Crasna (hartă alcătuită de Constantin Vulpe, în anul 1948)

mite plante, pe care le vom prezenta sub aspectul formei și a modului de administrare cît și a indicațiilor terapeutice. Am considerat totodată util — în intenția de a stabili o eventuală corelație dintre acțiune și compoziția chimică — efectuarea, pe lîngă precizarea poziției taxonomice, a unor sumare analize chimice calitative a „preparatelor“ elaborate de localnici. În acest scop ne-a preocupat și cunoașterea datelor din literatură, referitoare

Tabelul I

Planta producătoare	Produsul vegetal	Data colectării	Stadiul de dezvoltare	Cantitatea/kg	Observații
Convolvulus arvensis	*Rad. Convolvuli*	7.06.1971	înflorire	60	—
Cichorium intybus	*Rad. Cichorii*	,,	,,	1 800	—
Inula helenium	*Rad. Inulae*	,,	,,	2	—
Geum urbanum	*Rad. cum. Rh. Gei*	,,	,,	200	—
Ononis spinosa	*Rad. Ononidis*	6.06.1971	înaintea înfloririi	4 300	—
Rumex sp.	*Rad. Rumicis*	,,	după înflorire	560	—
Taraxacum officinale	*Rad. Taraxaci*	7.06.1971	,,	900	—
Orchis sp.	*Tubera Salep*	,,	înflorire	400	—
Colchicum autumnale	*Tubera Colchici*	,,	fructificare	100	—
Quercus sp.	*Cort. Quercus*	—	—	—	nu s-au apreciat cantitățile, nefiind permisă mutilarea arborilor
Salix sp.	*Cort. Salicis*	—	—	—	
Tussilago farfara	*Fol. Farfarae*	7.06.1971	după înflorire	50	—
Fragaria vesca	*Fol. Fragariae*	,,	fructificare	200	—
Plantago sp.	*Fol. Plantaginis*	6.06.1971	înflorire	900	—
Equisetum arvense	*H-ba Equiseti*	,,	—	1 700	—
Achillea millefolium	*H-ba Millefolii*	7.06.1971	înflorire	350	—
Polygala vulgaris	*H-ba Polygalae*	6.06.1971	,,	250	—
Polygonium hydropiperis	*H-ba Polygonii*	7.06.1971	înaintea înfloririi	—	nu s-a apreciat cantitatea fiind înaintea înfloririi
Thymus serpyllum	*H-ba Serpylli*	6.06.1971	înflorire		
Viola tricolor	*H-ba Violae tricoloris*	,,	,,	300	—
				60	—
Potentilla sp.	*H-ba Potentillae*	,,	,,	300	—
Crataegus monogyna	*Fl. Crataegi*	7.06.1971	,,	250	—
C. oxycantha				—	nu s-au apreciat cantitățile fiind găsite puține exemplare
Tilia sp.	*Fl. Tiliae*	—	,,	—	
Verbascum sp.	*Fl. Verbasci*	—	,,		
			—	650	—
Crataegus monogyna	*Fr. Crataegi*	7.06.1971	—	5 000	aprecierea s-a făcut după numărul florilor și cîntărirea fructelor uscate din colecția din laborator
C. Oxyacantha					
Rosa canina	*Fr. Cynosbati*	6.06.1971	—	200	
Rubus fruticosus	*Fr. Rubii fruticosi*	,,			

la plantele care ne-au reținut atenția, ceea ce conturează într-o oarecare măsură, baza științifică a prețioasei experiențe populare.

Iarba șarpelui, Carduus acanthoides L., Compositae ; se aplică frunza pe mușcătura de șarpe.

C. acanthoides L., constituie obiect de studiu în ultimul deceniu. Din partea aeriană Frydman și colab. au izolat mai multe baze, din care a fost separată și identificată acantoina și acantoidina (6—8). Fracțiunea bazică prezintă activitatea hipotensivă.

Analiza chimică calitativă a confirmat prezența de compuși cu proprietăți alcaloidice, alături de care s-au identificat și mucilagii, oze reducătoare și taninuri catechice (3).

Ciurul zînelor, Carlina acaulis L., Compositae

Laptele fierbinte, trecut prin inflorescența acestei plante se administrează copiilor mici, mai ales sugarilor cu dezvoltare întîrziată („izinițiˮ).

Purtînd denumirea științifică în amintirea împăratului Carol al V-lea (+ 1558), ale cărui armate ar fi fost vindecate de ciumă în urma tratamentului cu această plantă, *Carlina acaulis L.* este menționată în literatură ca avînd proprietăți stomachice, în cantitate mai mare purgative (9), sudorifice. Panțu arată că în Banat se utilizează apa strecurată prin inflorescență în unele cazuri de afecțiuni ale ochilor (10), iar după Leon, cu fructele se afumă copiii în caz de „sperieturăˮ (11).

Cercetările efectuate în ultimii 10 ani asupra plantei *C. acaulis L.*, au condus la izolarea dintr-o soluție extractivă alcoolică a trei compuși flavonici, alături de oze, pectină, inulină și acizi organici, precum și la identificarea și determinarea cantitativă, dintr-o soluție extractivă eterică, de substanțe rezinoase, ceruri, fitosteroli și ulei volatil (3) ; Bohlmann și colab. (12, 13) au izolat din specii ale genului *Carlina* compuși poliacetilenici, iar Syuzeva (14) a stabilit prezența unor elemente chimice în *C. vulgaris.* Această specie de *Carlina,* pe care localnicii o denumesc scăiescior, anume inflorescențele arse, în amestec cu sulfat de cupru și untură de porc topită și nesărată, este utilizată, în urma preparării unei alifii, în vindecarea „bubelor dulciˮ.

Analiza chimică calitativă efectuată de noi a condus la confirmarea prezenței de oze și fitosteroli în inflorescențele de *Carlina acaulis.*

Dalac este denumirea populară locală a plantei *Echinops spherocephalus L., Compositae.* Rădăcina acestei plante, mărunțită și ușor torefiată se presară pe rana de antrax — boală pe care localnicii o numesc dalac. Plantă, menționată ca avînd proprietăți aperitive, sudorifice, antireumatismale, utilizată în diverse regiuni din țară în tratamentul tusei și vindecare de negi (10, 15) a intrat în ultimii 10—12 ani în sfera preocupărilor științifice. Din *Echinops spherocephalus* s-au izolat și identificat mai mulți alcaloizi, derivați ai metil-chinolinei, dintre care : echinopsina, echinopsidina și echinorina (16, 17) ; s-au mai izolat flavonoide, saponine, taninuri, cetoze, aldoze, substanțe grase, vitamină C (18) și 14 compuși poliacetilenici (19), alături de cationi anorganici (20).

Analiza chimică calitativă efectuată de noi a confirmat prezența de alcaloizi, conducînd totodată la identificarea de mucilagii (3).

Priboi este denumirea populară locală a plantei *Geranium pratense L., Geraniaceae.* Rădăcina bine curățită se fierbe în apă, iar ceaiul obținut se bea în caz de dureri de stomac și boală ulceroasă.

Cunoscută ca plantă medicinală și în alte regiuni ale țării (9) și menționată de multă vreme ca valoroasă plantă medicinală (15), *Geranium pratense* a atras atenția cercetătorilor mai ales ca plantă taniferă. Într-adevăr, Gstirner (21) a determinat în organele subterane 21% taninuri și alți poli-

fenoli precum și substanțe albuminoidale în cantitate de 11,9%. Buckova și colab. (22) determină în organele subterane 27% taninuri ; au mai fost identificate mai multe elemente chimice, dintre care N, P, K, Ca, Mg (23).

Analiza chimică calitativă efectuată de noi a confirmat prezența de taninuri și oze și a condus totodată la identificarea de mucilagii și antociani (3).

Buruiană de poale albe este denumirea locală a labiatei *Lamium maculatum L.* Planta bine mărunțită se extrage cu rachiu tare și se bea cîte un păhărel din soluția alcoolică obținută în tratamentul leucoreei.

Speciile de *Lamium* sînt cunoscute ca plante medicinale din cele mai vechi timpuri (24), atribuindu-li-se diverse proprietăți terapeutice, între care aproape în mod constant acțiunea eficace în leucoree (25, 26).

Cercetările recente dovedesc că din speciile de *Lamium* s-au obținut galactinolul și două oze — rafinoza și stahioza — (27), alcaloizi, glicozide cardiotonice, saponine (28), în care s-au identificat mai multe flavone și alți polifenoli (29, 30).

Analiza chimică calitativă efectuată de noi a confirmat, în partea aeriană a plantei, prezența de alcaloizi, taninuri, de flavone și oze, identificîndu-se în același timp și antociani (3).

Scrîntitoare denumesc localnicii leguminoasa *Lathyrus latifolium L.* Partea supraterestră, muiată în apă fierbinte și fixată cu un bandaj la locul luxat, ar determina vindecarea.

Lathyrus latifolium L. a atras atenția cercetătorilor mai ales datorită efectelor neurotoxice, pe care le prezintă. Factorul implicat în „neurolatirism" este astăzi cunoscut ca fiind acidul α, γ-diamino-propionic (31, 32). Din frunze și flori au fost izolați compuși fenolici, dintre care numeroși compuși flavonoidici (33), vitaminele B_6 și B_{12} (34). Semințele conțin cantități însemnate de proteine (35—37) și amino-acizi liberi (38). Cercetările efectuate de Constantinescu și colab. pe *L. odoratus L.*, și *L. clymenum L.* (39, 40) au condus la identificarea și determinarea cantitativă a alantoinei și arbutozidei. În *L. arvense L.* (41) s-a determinat de asemenea, arbutozidă.

Prezența de taninuri catechice, mucilagii, flavonoli și oze în partea aeriană de *Lathyrus latifolium L.* a fost precizată în cadrul analizei chimice calitative efectuată de noi (3).

Meișorul, denumirea populară locală a plantei *Lithospermum officinale L., Boraginceae,* anume partea aeriană de preferință fructificată se folosește sub formă de ceai ca antidiuretic, cu rezultate deosebit de bune.

Cunoscut în trecut ca un „drog" — *Semen Milli solis* (42) — a fost folosit, încă din evul mediu de indienii din America de Nord pentru efectul de sterilitate provocată la femei. Acțiunea antihipofizară a fost semnalată și de Graham, Noble, Kemper și Lachiver (42). Acestei plante i se atribuie și proprietăți terapeutice în bolile căilor urinare (15).

Precizarea acțiunii antihormonale a plantei *Lithospermum officinale L.* a făcut obiectul a numeroase studii și în final s-a ajuns la concluzia că extracte ale acestei boraginacee prezintă o acțiune inhibitoare asupra hormonilor hipofizei anterioare ; sînt inhibați tireotropina, hormonii gonadotropi, adrenocorticotropi și somatotropi. Extractele uscate — 10—20% — s-au dovedit a fi active asupra secreției tiroidei (43—46). Analiza cromatografică a pus în evidență grăsimi neutre, fosfatide și acizi grași, polifenoli, aminoacizi și probabil peptide bazice (47, 48). În rădăcină s-a identificat alantoină (49). S-au mai izolat shikimina, flavonoide, β-sitosterina (50—51). Studii farmacognostice au fost efectuate la noi și pe alte specii de *Lithospermum,* dintre care *L. purpureo-coeruleum L.* și *L. arvense L.* (52, 53).

Examenul chimic calitativ a organelor aeriene de *Lithospermum officinale* L. în stadiul de fructificare a permis să confirmăm prezența de taninuri catehice, flavone și compuși steroidici, alături de care am identificat și mucilagii, oze (3).

Sclaviță denumesc localnicii planta *Parietaria officinalis* L., *Urticaceae*. Partea aeriană și de multe ori și partea subterană se utilizează sub formă de ceai contra urinărilor sanguine.

Străveche plantă medicinală a fost recomandată în decursul timpurilor în cazuri de afecțiuni urinare (9, 10, 15). Numeroasele utilizări empirice ale acestei plante au stimulat cercetări privind compoziția ei chimică. *Parietaria officinalis* L. conține în cantitate mare ionul Ca. S-au putut izola și identifica pînă-n prezent flavonozide, steroli, amino-acizi (3).

În cadrul cercetărilor efectuate de noi am identificat mucilagii, antociani, taninuri catehice și oze (3).

Limba vecinului este denumirea populară locală dată plantei *Phyllitis scolopendrium* L., *Polypodiaceae*. Rădăcina mărunțită ajută la vindecarea rănilor, ca și frunza, care se folosește ca atare pusă pe rană și căreia i se atribuie și oarecare acțiune hemostatică. Din frunze se prepară un ceai, care se întrebuințează în durerile interne și în caz de astm (năduf).

Plantă cunoscută de popor în mai multe regiuni (10, 15), a constituit în ultimii ani obiect de cercetare, reușindu-se a se izola acizii γ-metil-glutamic și γ-hidroxi-metil-glutamic (55), compuși polifenolici (56), diverse componente anorganice (57).

Analiza chimică calitativă, efectuată de noi a confirmat prezența de taninuri, aducînd în același timp contribuții la cunoașterea compoziției chimice a acestei plante prin identificare de antociani și flavonoli (3).

Bobornic este denumirea populară locală a *scrofulariaceei Veronica beccabunga* L. Partea aeriană a acestei plante constituie un ingredient al unui sirop, recomandat în afecțiuni pulmonare, din compoziția căruia mai face parte rădăcina de hrean, frunza de pătlagină, mierea (3).

Citată ca „drog" sub denumirea de *Herba Beccabungae* (42), *Veronica beccabunga* L. este cunoscută în medicina veche ca un bun depurativ și remediu antiscorbutic, utilizată și în catarul pulmonar (9, 15).

Cercetările efectuate pe această plantă au pus în evidență principii amare, taninuri, aucubina (42, 51, 58), un pigment portocaliu, β-sitosterol, n-triacontan, acizi saturați și nesaturați liberi și esterificați (58).

Analiza chimică calitativă efectuată de noi a confirmat prezența de taninuri, compuși sterolici și oze, alături de care am identificat și mucilagii (3).

În cadrul culegerilor noastre din folclorul medical regional am mai reținut utilizarea următoarelor plante :

— *dudul alb, Morus alba* L., *Moraceae* ale cărui rădăcini mărunțite se fierb în vin negru, iar lichidul filtrat se bea într-o cană de ceară de albine în cazuri de hepatită ;

— *untul pămîntului, Tamus communis* L., *Dioscoreaceae*, anume rădăcinile, care se macerează în alcool timp de șase săptămîni, iar soluția extractivă alcoolică se utilizează sub formă de fricții contra durerilor reumatice. Această plantă a constituit obiectul unor cercetări din ultimii ani, între care cităm pe cele efectuate de Radu și colab. (60), Bohnic și colab. (61) ;

— *muma pădurii, Asperula odorata* L., *Rubiaceae*, una din cele nouă plante numite „sînziene", care se culeg de 24 iunie la sărbătoarea numită „Drăgaica" este utilizată în diferite scopuri terapeutice, mai cu seamă pentru afumarea copiilor mici, care au somnul agitat ;

— *iarba de venin* este denumită local *Euphorbia variegata, Euphorbiaceae* ; seminţele acestei plante cultivate sînt utilizate în cazuri de hepatită. Se fierb 7 seminţe în 3/4 l vin negru şi se bea cîte un păhărel dimineaţa şi la prînz din lichidul alcoolic extractiv.

Lista „reţetelor" locale ar mai putea fi continuată cu enumerarea a numeroase plante, a căror utilizare terapeutică transmisă din generaţie în generaţie are rădăcini în aceste meleaguri din vremuri de mult apuse, dar a căror perenitate este astăzi chezăşuită de baza ştiinţifică, pe care numai laboratorul o poate dura.

CONCLUZII

Identificarea şi cartarea plantelor medicinale din localitatea Dumbrăveni-Crasna, Judeţul Gorj a condus la precizarea existenţei a 27 de plante medicinale, producătoare a unor cantităţi apreciabile de produse vegetale curent utilizate.

Culegerile din medicina populară locală au dezvăluit valoroase proprietăţi terapeutice ale unor plante, dintre care unele cu utilizări astăzi argumentate de cercetări ştiinţifice, altele care pot constitui izvoare de idei pentru cercetările viitoare.

BIBLIOGRAFIE

1. ŞTEFULESCU A. — Gorjul pitoresc şi istoric, 47.
2. MIHĂILESCU V. — Dealurile şi cîmpiile României — Studiu de geografie a reliefului, Ed. ştiinţifică, Bucureşti, 1966.
3. VULPE E. — Contribuţii la cunoaşterea folclorului medical, identificarea şi cartarea florei medicinale spontane din satul Dumbrăveni-Crasna, Judeţul Gorj, Lucrare de Diplomă, I.M.F. — Bucureşti, 1971. Cond. ştiinţific Dr. Lya Sommer.
4. STEFUREAC T., ZAHARIDI C., DIHORU GH. — *Stud. Cercet. Biol.*, 1971, Seria Botanică, *23*, 101.
5. TODOR I. — Mic atlas de plante din flora Republicii Socialiste România, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1968.
6. FRYDMAN B. J., HUG E. — *C.A.*, 1964, *61*, 3 159.
7. HEGNAUER R. — Chemotaxonomie der Pflanzen, vol. III, Ed. Birkhäuser, Basel und Stuttgart, 1964, 315.
8. FRYDMAN B. J., DELEFEU V. — *Tetrahedron*, 1962, *18*, 1 063.
9. ZAHARIA O. — Dicţionarul plantelor medicinale ce cresc în România. Descrierea şi întrebuinţarea lor casnică, Craiova, 1916.
10. PANŢU C. Z. — Plantele cunoscute de poporul român, Ed. Casei Şcoalelor, Bucureşti, 1929.
11. LEON N. — Istoria naturală medicală a poporului român, Bucureşti, 1903.
12. BOHLMANN F. şi colab. — *Chem. Ber.*, 1968, *101*, 6, 2 056.
13. BOHLMANN F., RADE K. M. — *Chem. Ber.*, 1967, *100*, 5, 1 507.
14. SYUZEVA Z. F. — *C.A.*, 1969, *70*, 84, 112412.
15. MÉRAT F. V. — Dictionnaire universel de Matière médicale et de thérapeutique générale, Ed. Meguignon Marais, Paris, 1 829.
16. SUKHOMUT L. K. — *C.Z.*, 1961, *132*, 14751.
17. BANKOVSKI A. I., SEVELEV V. A. — *C.A.*, 1968, *69*, 99388.
18. BAGIROV R. B. — *C.A.*, 1964, *61*, 6045.
19. BOHLMANN F., ARNDT K. — *Chem. Ber.*, 1965, *98*, 155.
20. SUKHOMUT L. K. — *C.A.*, 1963, *59*, 6725.
21. GSTIRNER F., LISKEN K. H. — *C.Z.*, 1963, *28*, 14407.
22. BUCKOVA A., LEIFTEROVA I., NATHEROVA L. — *Česk. farm.*, 1965, *14*, 8.
23. IAKUSEV B. I. — *C.A.*, 1968, *68*, 112144.
24. MADAUS G. — Lehrbuch der biologischen Heilmittel, vol. II, Ed. Georg Thieme, Leipzig, 1938, 1 707.
25. NICOLAE A. — Studiul farmacognostic al plantei *Lamium album L.* Lucrare de Diplomă, I.M.F. — Bucureşti, 1967. Cond. ştiinţific : dr. Ioan Ciulei.
26. CONSTANTINESCU E., ALBULESCU D., NICHIFORESCU E., CHILIMENT M., MITEA S. — *Farmacia (Buc.)*, 1968, *16*, 1, 21.

27. SENSER M., KANDLER O. — *Phytochemistry,* 1967, *6,* 11, 1 533.
28. SINTSCHENKO T. W. — *C.Z.*, 1960, *131,* 9 305.
29. DUCHNOWSKA A., BORKOWSKI B. — *Dissert. Pharm.,* 1964, *16,* 1, 101.
30. KRITIKOS P. C. — *C.A.*, 1970, *73,* 13, 632146 a.
31. RESSLER CH., REDSTONE A. P., ERENBERG H. K. — *C.A.*, 1962, *56,* 1529.
32. BELL E. A., BELL J., ODONOVAN P. — *Phytochemistry,* 1966, *5,* 6, 1 211.
33. PECKET R. C. — *C.A.*, 1962, *57,* 10224.
34. GARKAVENKO A. I. — *Izv. Akad. Nauk Mold. SSSR,* 1962, 7, 20.
35. NEAMȚU G., VICOL E., BODEA C. — *Biochimia (Cluj),* 1968, 5, 8.
36. VLASOVA A. S. — *C.A.*, 1967, *66,* 7770/83098.
37. KUDRIASOVA N. A. — *C.A.*, 1967, *67,* 61587.
38. PRZYBYLKA J., RYMOWICZ T. — *C.A.*, 1968, *68,* 112162.
39. CONSTANTINESCU E., CHIVA C., GURGHEAN L. — *Rev. med.,* 1965, 3, 4.
40. CONSTANTINESCU E., ALBULESCU D., ISTUDOR V. — *Farmacia (Buc.),* 1966, *14,* 11, 3.
41. PODARU S. — Contribuții la studiul farmacognostic al speciei *Lathyrus odoratus* L. Lucrare de diplomă, I.M.F. București, 1972. Cond. științific : dr. Maria Repta.
42. WEHMER C. — Die Pflanzenstoffe, vol. II, Ed. Gustav Fischer, Jena, 1930.
43. KAEMPER K., LOESER A. — *Acta endocrinol.,* 1960, *33,* 251 ; Ref. C.A., 1960, *54,* 13432.
44. DILMAN V. M. — *Intern. J. Cancer.,* 1966, *1,* 3, 239 ; Ref. C.A., 1966, *65,* 977.
45. DHOM G., WENZE H. — *Acta Endocrinol.,* 1963, *43,* 2, 294 ; Ref. C.A., 1963, *59,* 7818.
46. FONTAINE M. și colab. — *C.A.*, 1962, *57,* 7827.
47. HORHAMMER L., WAGNER H., KOENIG H. — *Arzneimitt.-Forsch.,* 1964, *14,* 1, 34.
48. SOSA A. — *C.R. hebd. Séances Acad. Sci.,* 1958, *246,* 1731.
49. BRODA B., SELECKA J. — *Farm. Polska,* 1968, *24,* 5—6, 401.
50. BECK T. D. — *Farm. Zh. (Kiev),* 1967, *22,* 2, 58.
51. KARRER W. — Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe. Ed. Birkhäuser, Basel-Stuttgart, 1958.
52. COICULESCU L. — Contribuții la studiul farmacognostic al plantei *Lithospermum purpureo-coeruleum* L. Lucrare de Diplomă, I.M.F. — București, 1966. Cond. științific : dr. Maria Repta.
53. COSTIN M. — Contribuții la studiul farmacognostic al plantei *Lithospermum arvense L.* Lucrare de Diplomă, I.M.F. București, 1966. Cond. științific : dr. Maria Repta.
54. PIREYRE N. — *C.A.*, 1960, *54,* 12286.
55. TUKEO ONA, HUROSHI KAWAI — *C.A.*, 1960, *54,* 17572.
56. LAURENT S. — *Compt. Rend.,* 1961, *253,* 7053.
57. BLAKE J., FOWDEN L. — *Biochem. J.,* 1964, *92,* 1, 136. Ref. C.A., 1966, *61,* 3413.
58. SWIATEK L., DRUZYNSKI J. — *Acta Pol. Pharm.,* 1968, *25,* 6, 597.
59. SWIATEK L. — *Dits. Pharm. Pharmacol.,* 1968, *20,* 5, 543.
60. RADU A., TAMAȘ M., ZIDARU D. — *Farmacia (Buc.),* 1971, *19,* 5, 311.
61. BOHNIC P., KORBAR-SMID J. — International Symposion on Natural Products, Phytochemistry of the Balkan Flora, Varna 14—18 october, 1971, Bulgaria.

Indicele de clasificare : 615.32:615.89

RÉSUMÉ

Lya Sommer, Elena Vulpe — CONTRIBUTIONS À L'IDENTIFICATION, LA CLASSIFICATION ET LA CONNAISSANCE DES UTILISATIONS THÉRAPEUTIQUES LOCALES DE LA FLORE MÉDICINALE PROVENANT DU VILLAGE DE DUMBRĂVENI-CRASNA, DÉPARTEMENT DE GORJ

L'étude s'inscrit dans la thématique large concernant le dépistage des bassins naturels de plantes médicinales et conduit à l'identification de 27 plantes médicinales, productrices de quantités appréciables de produits végétaux couramment utilisés, dans le village de Dumbrăveni-Crasna, département de Gorj.

Les données provenant de la médecine populaire locale ont dévoilé la valeur des propriétés thérapeutiques de nombreuses plantes, dont quelques unes ont des utilisations, fondamentées aujourd'hui du point de vue scientifique, et d'autres, dont l'utilisation peut constituer de véritables sources d'idées pour de nouvelles tentatives de les mettre en valeur.

ZUSAMMENFASSUNG

Lya Sommer, Elena Vulpe — BEITRÄGE ZUR IDENTIFIZIERUNG, KARTENAUFSTELLUNG UND KENNTNIS DER LOKALEN THERAPEUTISCHEN ANWENDUNG DER ARZNEIPFLANZEN AUS DEM DORFE DUMBRĂVENI-CRASNA, KREIS GORJ

Diese Untersuchung ist ein Teil der weiten Problematik hinsichtlich der Entdeckung natürlicher Arzneiphlanzenreservoirs und führte zur Identifizierung von 27 Arzneipflanzen, die bedeutende Mengen vegetaler im Dorfe Dumbrăveni-Crasna, Kreis Gorj ziemlich viel benützter Produkte enthalten.

Die Auswahl aus der lokalen volkstümlichen Medizin zeigte den Wert der therapeutischen Eigenschaften vieler Pflanzen wobei für einige bereits wissenschaftliche Unterlagen vorliegen, während die Anwendung anderer richtige Quellen für Ideen neuer Verwertungen darstellt.

SUMMARY

Lya Sommer, Elena Vulpe — CONTRIBUTIONS TO THE IDENTIFICATION, MAPPING AND KNOWLEDGE OF LOCAL THERAPEUTIC USES OF MEDICINAL FLORA FROM DUMBRĂVENI-CRASNA OF THE GORJ DISTRICT

The study was one of those carried out in the search for areas of medicinal plants and it led to the identification of 27 medicinal plants capable to produce significant amounts of vegetal raw materials currently employed in the Dumbrăveni-Crasna area of the Gorj District. Data mentioned in the folklore medicine of this region indicate the value of the therapeutic properties of a large number of plants of which some can be used today on a sound scientific basis while others could represent the source of ideas for new valorifications.

РЕЗЮМЕ

Лия Зоммер, Елена Вулпе — ИДЕНТИФИКАЦИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕСТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФЛОРЫ РАСТУЩЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ С. ДУМБРЭВЕНЬ-КРАСНА УЕЗДА ГОРЖ

В своих исследованиях для обнаружения природных ареалов лекарственных растений авторы идентификацировали 27 растений этого рода, продуцентов значительных количеств обычно применяемых растительных препаратов; эти лекарственные растения были обнаружены на территории с. Думбрэвень-Красна уезда Горж. Из собранных на местах сведений в области народной медицины, были установлены лечебные свойства многочисленных растений, среди которых многие в настоящее время используются, на основании потвержденных в настоящее время научных данных, а использование других может быть источником для новых исследований в будущем.

Contribuții la reconsiderarea speciei L i s t e r a o v a t a (L.), R. Br.

Nadejda Pislărașu, Gh. Dihoru, Gh. Sorescu

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Studiul clinic al speciei* Listera ovata *(L.), R. Br. din familia* Orchidaceae, *utilizată în medicina populară pentru acțiunea cheratoplastică, a condus la identificarea : fitosterolilor, carotinoidelor, taninurilor, cumarinelor, alantoinei, saponozidelor, leucoantocianidolilor, ozelor reducătoare, poliuroidelor, amidonului ; la separarea și identificarea cromatografică a alantoinei Rf = 0,70 leucoantocianidolului Rf = 0,94 și la izolarea alantoinei cristalizate p.t. 238°C (Mikroheitztisch).*

Listera ovata *Cromatografie*
Alantoina *Carotinoizi*

Folclorul medical a furnizat din toate timpurile prețioase date cu privire la valorificarea terapeutică a numeroase plante.

Pornind de la acest considerent, atenția ne-a fost îndreptată către specia *Listera ovata (L) R.Br.*, buhai, buhăieș din familia *Orchidaceae,* ale cărei rădăcini și rizoame erau folosite în popor pentru „împrospătarea obrajilor și obținerea unui ten frumos colorat și lipsit de riduri" *.

În acest scop rizoamele și rădăcinile de obicei proaspete erau transformate prin triturare cu apă într-o pastă, care se aplică pe față.

Listera ovata (L.) R.Br., sin. *Neottia latifolia Rich., Neottia ovata Bluff et Fingerh., Ophris ovata L.* (1), denumită popular buhai, buhăieș (2) etc. (3—4) este o plantă ierboasă, perenă, vivace care prezintă în pămînt un rizom scurt cu rădăcini puternice, din care pornește o tulpină înaltă de 20—60 cm, glabră la partea inferioară, glandulos pubescentă la partea superioară (2, 5, 6), ce poartă bazal 2 mai rar 3 frunze opuse, sesile (6), ovale, mucronate, pe suprafața cărora se disting 7—9 nervuri paralele ce se unesc la vîrf.

Florile de culoare verde-gălbuie, hermafrodite, labiatiforme, pronunțat zigomorfe, cu labelul bifurcat, în jumătatea terminală sînt dispuse într-un spic terminal, lung și lax, prevăzute fiind fiecare cu cîte un mic pedicel și o bractee (7, 8).

Această plantă de primăvară, care dispare către mijlocul verii și crește în păduri și tufărișuri revene, la cîmpie și mai ales la munte (3, 8) nu mai este folosită, fiind cunoscută numai de bătrîni.

Avînd în vedere atît datele menționate mai sus, cît și faptul că literatura de specialitate consultată nu indică constituenți chimici, care ar justifica utilizarea acestei plante în medicina populară din trecut, ne-am propus efectuarea unui studiu chimic al organelor subterane.

* C. D. Dihoru — comuna Siriu, județul Buzău.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. ANALIZA CHIMICĂ CALITATIVĂ

Analiza chimică calitativă s-a efectuat după metoda elaborată de un colectiv al Laboratorului de farmacognozie I.M.F., Bucureşti (10) utilizînd organele subterane uscate la 45° ale plantei *Listera ovata (L.) R.Br.*, recoltată în mai (în floare) şi iunie (în fruct), anul 1970 de pe Valea Prahovei.

Bazată pe extragerea succesivă a materialului vegetal cu solvenţi de polaritate diferită, analiza a permis separarea şi identificarea prin reacţii specifice a constituenţilor chimici menţionaţi în tabelul I.

Tabelul I

Organul studiat	Soluţie eterică	Soluţie alcoolică	Soluţie apoasă	Reacţie de identificare
	Fitosteroli			Liebermann-Burchard
	Carotinoide			Carr-Price
		Taninuri	Taninuri	$FeCl_3$
		Cumarine	Cumarine	Feigl-Frehden-Angers
Rizom + rădăcină		Oze reducătoare	Oze reducătoare	Fehling
		Alantoină	Alantoină	Adamkiewicz-Hopkins-Colle
		Saponozide	Saponozide	Liebermann-Burchard
		Leucoantociani	Leucoantociani	Baté-Smith şi Metcalfe
		Amidon	Amidon	Lugol
			Poliuronide	Alcool etilic

Rezultatele orientative privind constituenţii chimici, care ar justifica utilizarea plantei în medicina populară au fost verificate şi aprofundate în cadrul unei analize cromatografice.

II. ANALIZA CROMATOGRAFICĂ

a) *Separarea şi identificarea cromatografică a alantoinei*

Separarea şi identificarea cromatografică a alantoinei s-a realizat prin cromatografia radială de partiţie după procedeul indicat de Tyihak şi modificat de un colectiv al Laboratorului de farmacognozie I.M.F. — Bucureşti (11—13).

În acest scop s-a preparat o soluţie extractivă mai pură din 5 g organ subteran uscat, care s-a refluxat cu alcool metilic în prezenţa oxidului de magneziu. Soluţia extractivă astfel obţinută a fost concentrată la sicitate sub presiune redusă, iar reziduul rezultat s-a reluat cu o cantitate minimă de apă fierbinte.

Extractul apos s-a defecat apoi cu acetat neutru de plumb, iar excesul de plumb s-a îndepărtat cu acid sulfuric 2%. Acidul acetic s-a eliminat prin epuizare cu eter etilic, iar acidul sulfuric prin neutralizare cu carbonat de calciu. Soluţia s-a concentrat apoi sub presiune redusă, iar reziduul obţinut s-a reluat la cald cu 15 ml alcool etilic.

Soluţia extractivă etanolică s-a analizat cromatografic după tehnica menţionată mai sus, folosind drept substanţă de referinţă alantoină sintetică (soluţie apoasă 0,40%).

Pe cromatogramele revelate cu o soluţie 1% de p-dimetilaminobenzaldehidă în HCl N s-au evidenţiat spoturi cu Rf-uri identice 0,70 (fig. 1), atît pentru etalon, cît şi pentru soluţia de analizat.

b) *Separarea și identificarea cromatografică a leucoantocianilor*

Separarea și identificarea cromatografică a leucoantocianilor și a cianidolului eliberat în decursul operațiunilor efectuate s-a realizat prin cromatografie de partiție, utilizînd ca fază staționară hîrtie Whatmann 4, iar ca fază mobilă — sistemul de solvenți : acid acetic — apă distilată (2:98) în volume.

Pentru revelarea cromatogramelor s-a folosit : acid para toluen sulfonic 5% în etanol și soluție apoasă de acid triclor acetic (2:98) (14).

În acest scop s-a utilizat o soluție extractivă 5% metanolică acidulată 1% cu HCl și o soluție extractivă mai pură, pe care am preparat-o după următoarea tehnică :

1 g material vegetal s-a extras cu 20 ml HCl 1% pe baia de apă la 80°—100°C, timp de 1 h, agitînd frecvent. Soluția extractivă astfel obținută, răcită s-a centrifugat și s-a cules supranatantul, care conținea leucoantociani și derivați condensați. Supranatantul s-a saturat apoi cu NaCl, cînd tanoizii prezenți în soluție au precipitat, putînd fi ușor îndepărtați prin filtrare, iar cianoidul eliberat în decursul încălzirii și sub acțiunea HCl s-a extras în pîlnie de separare cu butanol, colorația fazei alcoolice fiind netă (14, 15).

Pe cromatogramele developate, uscate la temperatura camerei și examinate la U.V. nu s-au observat spoturi fluorescente.

După revelarea cromatogramelor cu reactivii menționați mai sus s-au evidențiat spoturi de culoare roșie Rf = 0,94 atît în cazul soluției extractive preparate din rizom cît și în cazul aceleia preparate din rădăcină (fig. 2).

III. IZOLAREA ȘI CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICĂ A ALANTOINEI

100 g organ subteran, uscat, pulverizat și degresat în prealabil cu eter de petrol s-a extras prin refluxare cu alcool metilic în prezența oxidului de magneziu, iar soluția extractivă obținută s-a concentrat sub presiune redusă pînă la îndepărtarea alcoolului.

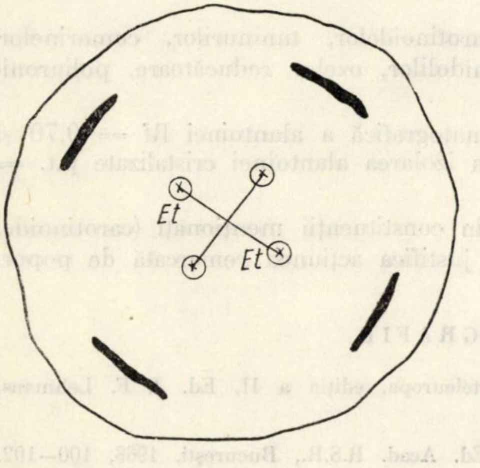


Fig. 1

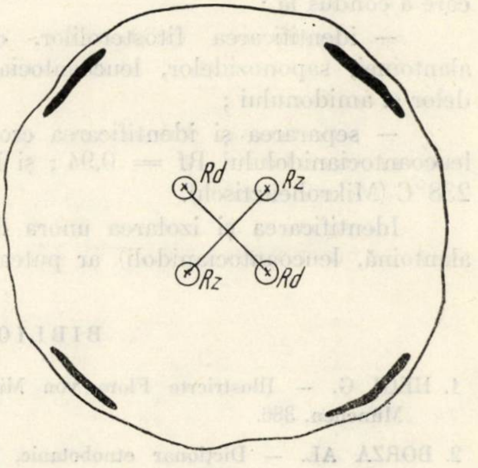


Fig. 2

Soluția apoasă rămasă s-a defecat cu acetat bazic de plumb. După separarea precipitatului plumbic, din soluția apoasă s-a îndepărtat excesul de plumb cu hidrogen sulfurat și acidul acetic cu eter etilic.

Prin concentrarea soluției extractive purificate pînă la consistență siruposă s-a obținut un reziduu cristalin, care a reacționat pozitiv cu reactivul Adamkiewicz Hopkins-Colle, specific pentru alantoină (16).

Purificarea alantoinei am realizat-o prin tratarea reziduului cu H_2O_2 80% și prin repetate recristalizări din apă și alcool etilic (17), cînd s-a

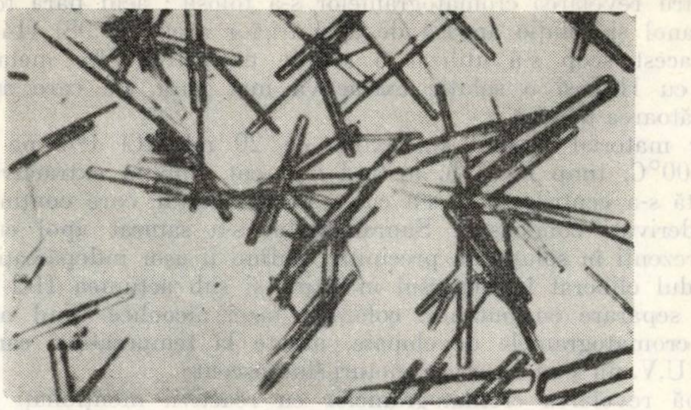


Fig. 3

obținut alantoină cristalizată în formă de bastonașe (fig. 3) cu p.t. = 238–239°C (Mikroheitztisch), identic cu cel menționat în literatura de specialitate (18).

CONCLUZII

Datele din folclorul medical referitoare la utilizarea speciei *Listera ovata (L.) R.Br.*, în scop cosmetic au impus efectuarea unui studiu chimic, care a condus la :

— identificarea fitosterolilor, carotinoidelor, taninurilor, cumarinelor, alantoinei, saponozidelor, leucoantocianidolilor, ozelor reducătoare, poliuronidelor și amidonului ;

— separarea și identificarea cromatografică a alantoinei Rf = 0,70 și leucoantocianidolului Rf = 0,94 ; și la izolarea alantoinei cristalizate p.t. = 238°C (Mikroheitztisch).

Identificarea și izolarea unora din constituenții menționați (carotinoide, alantoină, leucoantocianidoli) ar putea justifica acțiunea remarcată de popor.

BIBLIOGRAFIE

1. HEGI G. — Illustrierte Flora von Mitteleuropa, ediția a II, Ed. J. F. Lehmans, München, 386.
2. BORZA AL. — Dicționar etnobotanic, Ed. Acad. R.S.R., București, 1968, 100–102.
3. PANȚU Z. — Orhidaceele din România, București, 1915.
4. PANȚU Z. C. — Plante cunoscute de poporul român, Ed. Casei Școalelor, București, 1929, 240.
5. JAVORKA S. — Magyar Flora, Ed. Budapest, 1926, 208.

6. COSTE H. — Flore discriptive et ilustrée de la France, Librairie de sciences naturelles, Paul Klaineksieck, Paris, 1906, 410.

7. PRODAN I., BUIA I. — Flora mică ilustrată a României, Ed. Agrosilvică, Bucureşti, 1966, 645—653.

8. PRODAN I. — Flora pentru determinarea şi descrierea plantelor ce cresc în România, Ed. şi Libr. Cartea Românească, Cluj, 1923, 221.

9. BELDIE AL. — Flora şi vegetaţia munţilor Bucegi, Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1967, 351.

10. CONSTANTINESCU EUG., CIULEI I., SOMMER L., GRIGORESCU EM. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, *12*, 7, 385.

11. TYIHÁK E. — *Sci. Pharm.*, 1962, *30*, 3, 185.

12. TYIHÁK E. — *Sci. Pharm.*, 1963, *31*, 7, 51.

13. CONSTANTINESCU EUG., SOMMER L. — *Rev. med.*, 1967, *13*, 2, 182.

14. MASQUELIER I., GOLSE I. — *Bull. Soc. Pharm. (Bordeaux)*, 1961, *100*, 241—247.

15. MASQUELIER I., MICHAUD S. — *Bull. Soc. Pharm. (Bordeaux)*, 1965, *104*, 33—36.

16. SORU E. — Biochimie medicală, Ed. medicală, Bucureşti, 1959, I, 690.

17. CONSTANTINESCU EUG., PĂSLĂRAŞU NADEJDA, FORSTNER S. — *Die Pharmazie*, 1968, *23*, 1, 34.

18. KARRER W. — Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe, Ed. Birkhäuser, Basel-Stuttgart, 1958, 1 059.

Indicele de clasificare : 615.32 Listera

RÉSUMÉ

Nadejda Pâslăraşu, Gh. Dihoru, Gh. Soresco — CONTRIBUTIONS À LA RÉCONSIDÉRATION DE L'ESPÈCE *LISTERA OVATA (L.), R. Br.*

L'étude clinique de l'espèce *Listera ovata* (L.), R.Br. appartenant a la famille des *Orchidaceae*, utilisée dans la médecine populaire pour son action kératoplastique, a conduit à l'identification des : phytostérols, carotinoïdes, tannins, coumarines, allantoïne, saponosides, leuco-anto-cyanidols. oses réductrices, polyuréïdes, amidon ; à la séparation et à l'indentification chromatographique de l'allantoïne Rf = 0,70, du leucoanto-cyanidol Rf = 0,94 ainsi qu'à l'isolement de l'allantoïne cristallisée point de fusion 238°C (Mikroheitztisch).

ZUSAMMENFASSUNG

Nadejda Pâslăraşu, Gh. Dihoru, Sorescu Gh. — BEITRÄGE ZUR NEUEN BEITRACHTUNGSWEISE DER *LISTERA OVATA (L.), R. Br.*-ART

Die klinische Erforschung der *Listera ovata* (L), R.Br.-Art aus der *Orchidaceae* Familie die in der volkstümlichen Medizin wegen ihrer keratoplastischen Wirkung verwendet ist, führte zur Identifizierung von : Fitosterolen, Karotenoiden, Tanninen, Kumarinen, Alantoin, Saponosiden, Leukoantozyanidolinen, reduzierender Osen, Polyuroiden, Störke. Bei der Trennung und chromatographischer Identifikation von Alantoin war Rf = 0,70 für Leukoantozyanidol Rf = 0,94 und bei der Isolierung des kristallisierten Alantoins p.t. 238°C (Mikroheitztisch).

SUMMARY

Nadejda Pâslăraşu, Gh. Dihoru, Gh. Sorescu — CONTRIBUTIONS TO THE CONSIDERATION OF THE SPECIES *LISTERIA OVATA (L.), R. Br.*

The clinical study of the species *Listeria ovata* (L) from the family of *Orchidaceae*, employed in the folklore medicine for its keratoplastic activity, led to the identification of phytosterols, of carotenoids, tannins, coumarins, alantoin, saponosides, leucoantocyanidols, reducing ozes, polyuroids, starch. It also allowed for the separation and identification by chromatography of alantoin (Rf = 0,70), leucoantocyanidol (Rf = 0,94) and to the isolation of crystallized alantoin (melting point = 238°C (Mikroheitztisch).

РЕЗЮМЕ

Надежда Пэслэрашу, Г. Дихору, Г. Сореску — К ВОПРОСУ ПЕРЕСМОТРА ОСОБЕННОСТЕЙ ВИДА *LISTERA OVATA (L) R. Br.*

В результате клинического исследования особенностей вида *Listera ovata* (*L*) *R. Br* из семейства *Orchidaceae*, которым пользуются в народной медицине ввиду его кератопластического действия, были идентифицированы: фитостеролы, каротиноиды, танины, кумарины, аллантоин, сапонозиды, лейкоантоцианидолы, восстановительные озы, полиуроиды, крахмал. Путем отделения и хроматографической идентификации было установлено наличие аллантоина Rf = 0,70; лейкоанаточанидола Rf = 0,94 и был выделен кристаллический аллантоин с точкой плавления 238°C (*Microneitztisch*).

REFERAT

EFECTUL PREPARATULUI CARE CONŢINE ACIZI GRAŞI NESATURAŢI ASUPRA EVOLUŢIEI ATEROSCLEROZEI EXPERIMENTALE LA IEPURI, **M. A. Angarskaia, V. F. Sokolova, L. A. Liubarţeva**, Farmakol. toksikol., 1972, 6, 704

P. E. Lukomski şi colab., Di Giovanni şi Agrifoglio, Varkonyi Szirmai ş.a. au arătat că preparatele, care conţin acizi graşi nesaturaţi exercită o influenţă favorabilă asupra evoluţiei aterosclerozei. Autorii articolului au efectuat studiul farmacologic al preparatului complex cu denumirea de linixin. Pentru a avea date comparative, în paralel a fost studiat un preparat similar, cu denumirea de linetol. Linixinul conţine suma eterilor etilici purificaţi ai acizilor graşi nesaturaţi din uleiul de floarea-soarelui (76,9%) fosfolipide din uleiul de floarea-soarelui (20%) acid nicotinic (3%) şi vitamina B_6 (0,1%). Prin metoda cromatografiei în mediu gazos s-a precizat următoarea structură a acizilor graşi : acid linolenic 69,1%, acid oleic 21%, acid palmitic 6,9% şi acid stearic 3%. Efectul hipocolesterolemiant al acestui preparat în comparaţie cu efectul linetolului a fost verificat în experienţe acute şi cronice la animale intacte respectiv la animale la care în prealabil s-a provocat starea de ateroscleroză prin administrarea colesterinei în doza zilnică de 0,2 g/kilocorp, timp de 3 luni. În experienţe acute, la animale intacte linixinul a fost administrat în doze de 0,25, respectiv 0,50, 1 şi 2 ml/kilocorp. La animalele martore s-a administrat linetolul în doză de 2—3, 1 şi 5 ml/kilocorp. Fiecare doză a fost verificată în 6—8 experienţe. După administrarea preparatului, colesterolemia a fost determinată la interval de o oră timp de 5 ore. La animalele cu colesterolemia provocată a fost studiat efectul profilactic, respectiv curativ. S-a constatat că la animalele intacte, preparatul provoacă un pronunţat efect hipocolesterolemiant. La animalele cu colesterolemia provocată s-a observat un efect antisclerogen profilactic. În sfîrşit, la animalele cu leziuni provocate s-a observat involuţia aterosclerozei experimentale.

B. Ivaşcu

Contribuții la studiul farmacognostic al speciei Lepidium ruderale L.
II. Localizarea, dozarea și izolarea alantoinei

Viorica Istudor

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT *Utilizarea speciei* Lepidium ruderale L. *în combaterea unor boli curente, fără ca principiul activ să fie precizat și atribuit proprietăților cicatrizante și cheratolitice ale alantoinei, metabolit întîlnit și în specii de* Cruciferae *au determinat pe autori să întreprindă acest studiu. În urma examenului histochimic autorii precizează repartiția alantoinei în țesuturile organelor speciale luate în studiu, apoi prin determinări colorimetrice, verificate cu ajutorul calculului statistic stabilesc pe organe conținutul în această diureidă și o izolează în stare pură din partea supraterestră fructificată, p.t. = 239—240°C (bloc Maquenne). Verificarea purității este realizată prin punctul de topire mixt și cromatografic.

Examen histochimic
Lepidium ruderale L.
Alantoina
Cicatrizare
Cromatografie
Colorimetrie

Studiul de față a fost instituit ca urmarea utilizării speciei *Lepidium ruderale L.*, în medicina populară la combaterea unor boli cutanate (1). Literatura de specialitate consultată (2—9) nu indică constituentul chimic responsabil de această acțiune.

Cunoscînd proprietățile cicatrizante și cheratolitice ale alantoinei (10—13), precum și prezența sa în unele specii de *Cruciferae* (14) am reușit să precizăm existența acestei diureide și în specia luată în studiu, fapt arătat într-o lucrare anterioară (15).

În continuarea studiului ne-am propus să urmărim prezența acestei diureide în organele speciei *Lepidium ruderale L.*, cu ajutorul reacției Adamkiewicz-Hopkins-Colle (16—17) aplicată la țesuturi (18). În acest scop, exemplarele recoltate în stadiul de fructificare au fost imediat imersate cu rădăcina și radicelele într-o suspensie apoasă 1% de peptonă, timp de 48 de ore, apoi fiecare organ detașat a fost secționat. Secțiunile obținute în aceste condiții, incluse și studiate în H_2SO_4 20% au prezentat celulele care conțin alantoină colorate în violet intens.

Procedînd astfel am reușit să evidențiem alantoina în următoarele țesuturi : primele 3—4 rînduri de celule corticale ale rădăcinii (fig. 1 a, b), epiderma și parenchimul cortical al tulpinii (fig. 2 a, b), epiderma și periciclul frunzei (fig. 3 a, b), epicarpul siliculei (fig. 4 a, b), spermoderma, endospermul, embrionul și radicula seminței (fig. 4 c, d).

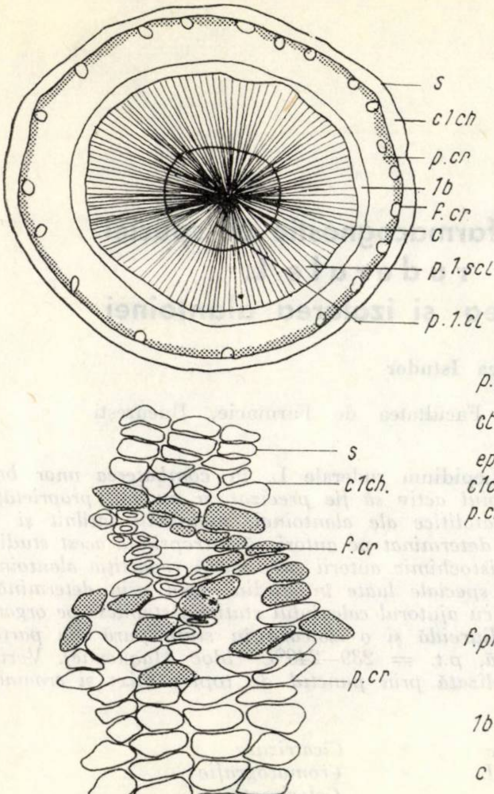


Fig. 1 a, b — **Celule corticale ale rădăcinii.**

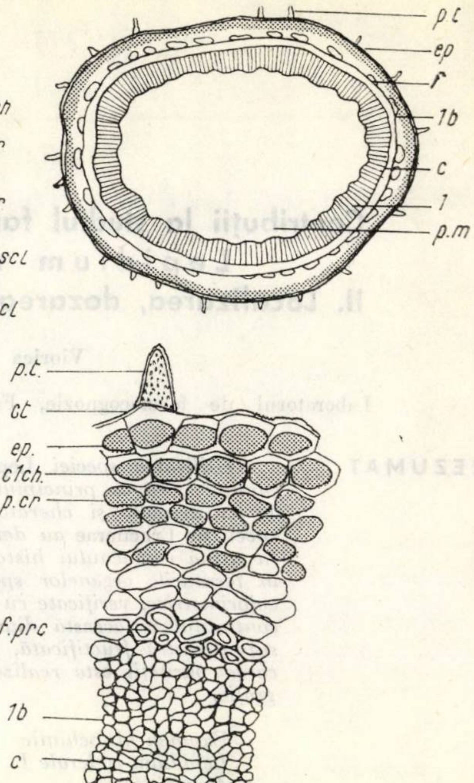


Fig. 2 a, b — **Epiderma şi parenchimul cortical al tulpinii.**

Rezultatele obținute în examenul histochimic ne permit să afirmăm că sămînța este organul cel mai bogat în această diureidă. Pentru a verifica această afirmație am căutat să determinăm conținutul în alantoină al fiecărui organ, aplicînd o metodă fotocolorimetrică (19) adaptată la colorimetrul

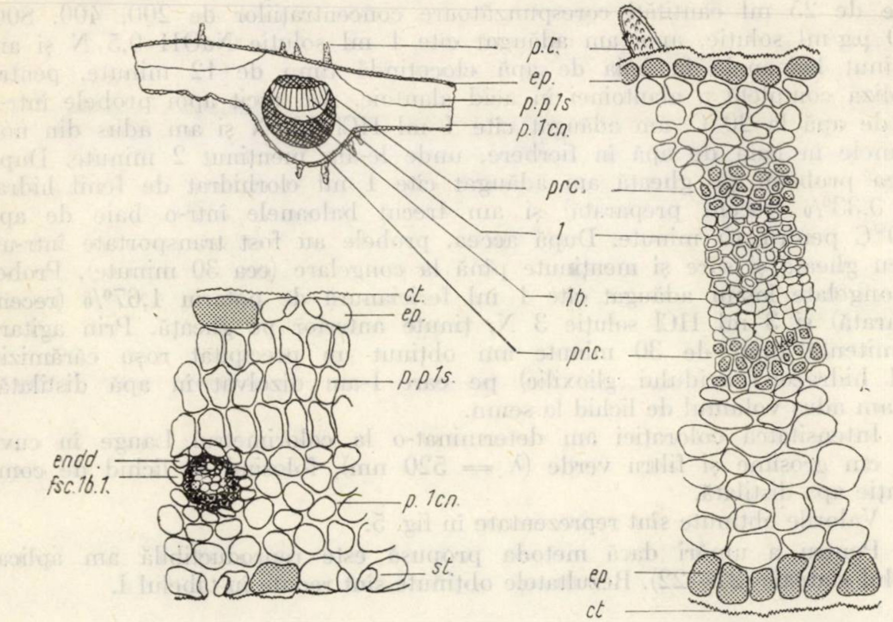


Fig. 3 a, b — Epiderma și periciclul frunzei.

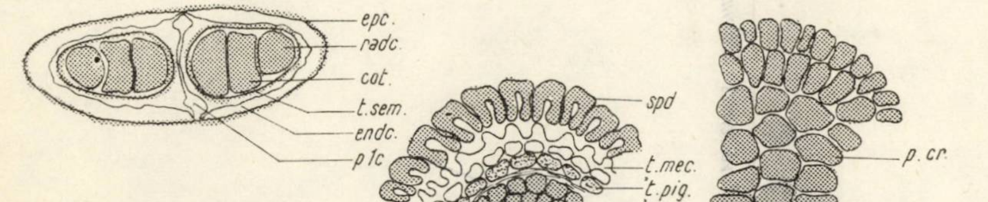


Fig. 4 a, b — Epicarpul siliculei. *c. d* — Spermoderma, endospermul, embrionul și radicula seminței.

Lange (20), al cărei principiu constă în colorimetrarea compusului rezultat în urma condensării unei molecule de clorhidrat de fenil hidrazină cu o moleculă de acid glioxilic rezultat din hidroliza succesivă a alantoinei (17).

Ca material de studiu am folosit rădăcina și partea supraterestră a speciei *Lepidium ruderale* L., recoltată din București (Herăstrău și Moara Domnească) în stadiul de fructificare, uscată în aer liber la 45—50°C.

Stabilirea curbei etalon am realizat-o folosind alantoina sintetică (p.f. = 233°).

Din soluția martor 0,40 g alantoină în 100 ml apă am adus în baloane cotate de 25 ml cantități corespunzătoare concentrațiilor de 200, 400, 800, 1 200 µg/ml soluție, apoi am adăugat cîte 1 ml soluție NaOH 0,5 N și am menținut baloanele în baia de apă clocotindă timp de 12 minute, pentru hidroliza completă a alantoinei în acid alantoic. Am răcit apoi probele într-o baie de apă la 20°C, am adăugat cîte 1 ml HCl 0,5 N și am adus din nou baloanele în baia de apă în fierbere, unde le-am menținut 2 minute. După răcirea probelor pe gheață am adăugat cîte 1 ml clorhidrat de fenil hidrazină 0,33% (recent preparată) și am trecut baloanele într-o baie de apă la 30°C pentru 15 minute. După aceea, probele au fost transportate într-un vas cu gheață și sare și menținute pînă la congelare (cca 30 minute). Probelor congelate le-am adăugat cîte 1 ml fericianură de potasiu 1,67% (recent preparată) și 3 ml HCl soluție 3 N, ținute anterior pe gheață. Prin agitare intermitentă timp de 30 minute am obținut un precipitat roșu cărămiziu (fenil hidrazona acidului glioxilic) pe care l-am dizolvat în apă distilată, apoi am adus volumul de lichid la semn.

Intensitatea colorației am determinat-o la colorimetrul Lange în cuva de 1 cm grosime și filtru verde (λ = 520 nm), folosind ca lichid de compensație apa distilată.

Valorile obținute sînt reprezentate în fig. 5.

Pentru a urmări dacă metoda propusă este reproductibilă am aplicat calculul statistic (21—22). Rezultatele obținute sînt redate în tabelul I.

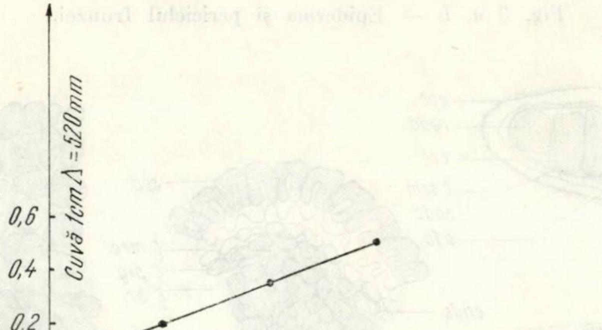


Fig. 5. — Curba etalon de dozarea alantoinei.

Dependența dintre concentrație și absorbanță, rezultată din calculul statistic, este reprezentată în fig. 6.

Întrucît datele calculului statistic concordă cu cele obținute în determinările practice, metoda fotocolorimetrică selectată pentru dozarea alantoinei este reproductibilă.

Pentru determinarea cantitativă a alantoinei din organele speciei luate în studiu, am utilizat decoctul 2% din care am luat cîte 1 ml, în baloane

Tabelul I

n	x/ug	x^2	y	y^2	xy	x+y	$(x+y)^2$
1	200	40000	0,125	0,0156	25,00	200,125	40050,015
2	400	160000	0,200	0,0400	80,00	400,200	160160,040
3	800	640000	0,350	0,1225	280,00	800,350	640560,122
4	1 200	1440000	0,500	0,2500	600,00	1200,500	1441200,250
4	2 600	2280000	1,175	0,4281	985,00	2601,175	2281970,427

$\overline{X} = 650,\quad Y = 0,29375,\quad \sigma x = 384,05728,\quad \sigma y = 0,1440215$

$r = 0,9999996,\quad x = 2666,6 - 133,33291,\quad y = 0,003749 + 0,050065$

cotate de 25 ml, urmînd tehnica descrisă la stabilirea curbei etalon. Pentru fiecare organ am efectuat 5 probe. Datele obținute sînt inserate în tabelul II.

Datele obținute la dozare ne-au determinat să trecem la izolarea alantoinei din partea supraterestră fructificată. În acest scop am aplicat proce-

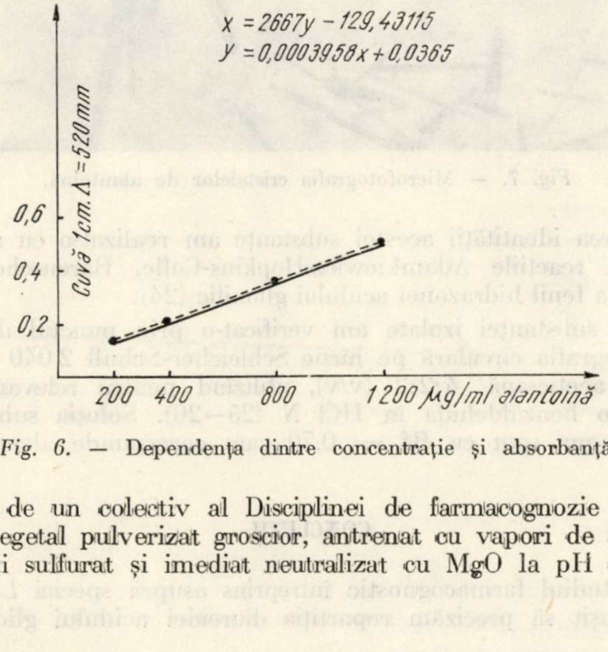


Fig. 6. — Dependența dintre concentrație și absorbanță.

deul elaborat de un colectiv al Disciplinei de farmacognozie din București, pe produsul vegetal pulverizat groscior, antrenat cu vapori de apă în vederea izolării uleiului sulfurat și imediat neutralizat cu MgO la pH = 6,6. Pentru

Tabelul II

Organul	g produs vegetal / ml decoct	Extincțiile citite	g% alantoină
Rădăcina	0,02	0,035 ; 0,04 ; 0,03 ; 0,035 ; 0,035	0,28
Tulpina	0,02	0,025 ; 0,03 ; 0,03 ; 0,035 ; 0,03	0,24
Frunza	0,02	0,05 ; 0,05 ; 0,05 ; 0,05 ; 0,05	0,40
Fructul	0,02	0,045 ; 0,05 ; 0,05 ; 0,055 ; 0,05	0,40
Sămînța	0,02	0,055 ; 0,06 ; 0,06 ; 0,65 ; 0,06	0,48

extracție am folosit metanolul. Soluția extractivă metanolică obținută am concentrat-o sub presiune redusă pînă la reziduu pe care l-am dizolvat în cantitatea minimă de apă deionizată clocotindă, soluția rezultată purificînd-o

prin precipitare cu acetat de plumb soluție 5%. După îndepărtarea excesului de plumb sub formă de sulfură și a acetatului, prin spălări repetate cu eter am concentrat sub presiune redusă soluția rezultată, de culoare galbenă citrin, pînă la consistență siropoasă. Prin răcire din acest reziduu se obțin mase cristaline, care dau pozitivă reacția Adamkiewicz-Hopkins-Colle.

Pentru purificarea acestor reziduuri am tratat succesiv cu apă oxigenată și alcool etilic cald, obținînd în final cristale mici, prismatice, cu p.f. = 239–240° (bloc Maquenne) (fig. 7).

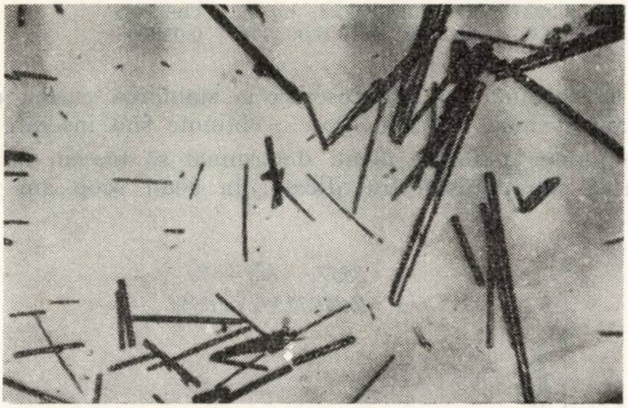


Fig. 7. — Microfotografia cristalelor de alantoină.

Confirmarea identității acestei substanțe am realizat-o cu reactivii Schiff și Deniges, cu reacțiile Adamkiewicz-Hopkins-Colle, Barenscheen-Wethmann și prin obținerea fenil hidrazonei acidului glioxilic (24).

Puritatea substanței izolate am verificat-o prin punctul de topire mixt și prin cromatografia circulară pe hîrtie Schleicher-Schull 2 040 b, în sistemul n-butanol-acid acetic-apă/ 4:2:2 (v/v), utilizînd pentru relevare soluție 1% p-dimetil amino benzaldehida în HCl N (25–26). Soluția substanței izolate prezintă un singur spot cu Rf = 0,70 care corespunde alantoinei utilizată ca martor.

CONCLUZII

1. Prin studiul farmacognostic întreprins asupra speciei *Lepidium ruderale L.* am reușit să precizăm repartiția diureidei acidului glioxilic în toate organele.

2. Aplicînd o metodă de dozare fotocolorimetrică, adaptată la colorimetrul Lange, verificînd reproductibilitatea metodei cu ajutorul calculului statistic am stabilit un conținut în alantoină exprimat în g% de 0,28 (rădăcină), 0,24 (tulpină), 0,40 (frunza și fruct) și 0,48 (sămînță).

3. Printr-un procedeu economic, elaborat de un colectiv al Disciplinei de farmacognozie, București, am izolat alantoina pură (p.f. = 239–240°C) din partea supraterestră a speciei studiate.

4. Proprietățile cicatrizante și cheratolitice ale alantoinei, prezentă și în specia *Lepidium ruderale L.* care se utilizează în medicina populară pentru combaterea unor boli cutanate, ne determină să afirmăm că această acțiune se datorește în bună măsură și acestei diureide.

BIBLIOGRAFIE

1. BORZA AL. — Dicționar etnobotanic, Ed. Acad. București, 1968, 98.
2. KLEIN G. — Handbuch der Pflanzenanalyse, Ed. J. Springer, Wien, 1933, vol. III, 872.
3. WEHMER C. — Die Pflanzenstoffe, Ed. G. Fischer, Jena, 1929, vol. I, 393.
4. PLESS FR. — *Ann Chem.*, 1946, *58*, 36—39.
5. PAECH K., TRACEY M. V. — Moderne Methoden der Pflanzenanalyse, Ed. Springer, Berlin-Gottingen-Heidelberg, 1955, vol. IV, 715.
6. HEGNAUER R. — Chemotaxonomie der Pflanzen, Ed. Birkhäuser, Basel-Sttutgart, 1964, vol. III, 586—602.
7. FOURNIER P. — Plants médicinales et vénéneuses de France, Enciclopedie biologique, XXXII, Ed. F. Lechevalier, Paris, 1948, vol. III, 174.
8. BAJENOV S. V. — Toxicologia veterinară, Ed. Agrosilvică, București, 1954, 79—84.
9. ZAIKONNIKOVA V. I. — *Farmacol. i toxicol.*, 1953, *16*, 5, 52—54.
10. DELAVILLE M. — Industrie de la parfumerie et de la cosmetique, 1957, *12*, 5 172—6.
11. CAHEN R., PERRSSONIER A. — *Ann. Pharm. franç.*, 1963, *21*, 3, 215—22.
12. CAHEN R., PERRSSONIER A. — *Ann. Pharm. franç.*, 1963, *21*, 405—11.
13. LUBOWE I. I., MECCA S. B. — *Riv. Ital. Essenze, Profoni*, 1965, 47, 1, 85.
14. FOSSE R., BRUNEL A., DE GRAEVE P., THOMAS P. E., SARAZIN J. — *Compt. Rend. Acad. Sci. (Paris)*, 1931, *193*, 7.
15. ISTUDOR V., SECATUREANU C., FORSTNER S. — Contribuții la studiul farmacognostic al speciei *Lepidium ruderale L.* I. Studiul histologic și chimic preliminar ; lucrare în curs de apariție la revista „Farmacia".
16. HOPKINS-COLE — *Proc. roy soc.*, 1901, *68*, 21 în WATIEZ N., STERNON F. — Eléments de chimie végétale, Ed. Masson & Cie, Paris, 1942, 714.
17. SORU E. — Biochimie medicală, Ed. medicală, București, 1959, vol. I, 690, 1257.
18. CONSTANTINESCU E., CIULEI I., STĂNESCU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1959, *7*, 6, 531—8.
19. KACZMAREK F., WALICKA A. — *Bul. Inst. Roslinnych-Leczinczych.*, 1958, *4*, 273.
20. CONSTANTINESCU E., PÎSLARAȘU N., ISTUDOR V., FOSTNER S. — *Herba Hungarica (Budapest)*, 1969, *8*, 2, 3.
21. BATUNER L. M., POZIN M. E. — Metodele matematice în tehnică, Ed. tehnică, București, 1956, 486.
22. STEINBACH M. — Calculul statistic în medicină și biologie, Ed. Acad., București, 1961, 233.
23. CONSTANTINESCU E., CIULEI I., STĂNESCU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, *10*, 5, 277—82.
24. ZELLER M. — Etude sur la composition chimique du style de maïs, teză de doctorat, Fac. Farmacie, Paris, 1973.
25. TYIHAK E. — *Sci. Pharm.*, 1963, *31*, 1, 51.
26. CONSTANTINESCU E., ISTUDOR V., RÎNDAȘU G., AGRIGOROAIEI M., FORSTNER S.— *Farmacia (Buc.)*, 1968, *16*, 12, 713—18.

Indicele de clasificare : 615.32 Lepidium

RÉSUMÉ

Viorica Istudor — CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE PHARMACOGNOSTIQUE DE L'ESPÈCE *LEPIDIUM RUDERALE L.* II. LA LOCALISATION, LE DOSAGE ET L'ISOLEMENT DE L'ALLANTOÏNE

L'utilisation de l'espèce *Lepidium ruderale L.* pour combattre certaines maladies courantes, sans que le principe actif y soit précisé et attribué aux propriétés cicatrisantes et kératolytiques de l'allantoïne, métabolite rencontré aussi dans des espèces de *Cruciferae* ont déterminé les auteurs à entreprendre cette étude.

À la suite de l'examen histo-chimique les auteurs précisent la répartition de l'allantoïne dans les tissus des organes spéciaux qui ont été étudiés, ensuite par des déterminations colorimétriques, vérifiées à l'aide du calcul statistique établissent — par organes — la teneur en cette diureïde et l'isolent à l'état pur à partir de la portion supraterrestre fructifiée, point de fusion = 239—240°C (bloc de Maquenne). La vérification de la pureté est réalisée par le point de fusion mixte et chromatographique.

ZUSAMMENFASSUNG

Viorica Istudor — BEITRÄGE ZUR PHARMAKOGNOSTISCHEN UNTERSUCHUNG DER LEPIDIUM RUDERALE L-ART. II. LOKALISATION, DOSIERUNG UND ISOLIERUNG DES ALANTOINS

Die Anwendung von *Lepidium ruderale L* zur Bekämpfung einiger verbreiteten Krankheiten, ohne das aktive Prinzip genau zu kennen, wobei die narbenfördernden und keratolytischen Eigenschaften dem Alantoin, einem Metaboliten den man auch bei Cruciferae-Arten findet, zugeschrieben wurde, bestimmte Verff. diese Untersuchung durchzuführen.

Nach der histochemischen Untersuchung zeigen Verff. die Alantoinverteilung in den Geweben der speziellen Organe die erforscht wurden ; dann folgten kolorimetrische Bestimmungen des Gehaltes dieser Diureide, die durch statistische Berechnung überprüft wurden, an den Organen und Isolierung aus dem Fruchtteil oberhalb der Erde, p.t. = 239—240°C (Maquenne Block) um die Substanz im reinen Zustand zu erhalten. Die Überprüfung der Reinigungsgrades erfolgte durch den mittleren Schmelzpunkt und chromatographisch.

SUMMARY

Viorica Istudor — CONTRIBUTIONS TO THE PHARMACOGNOSTIC STUDY OF THE SPECIES *LEPIDIUM RUDERALE L.* II. LOCATION, DOSAGE AND ISOLATION OF ALANTOIN

The use of the *Lepidium ruderale L* species in the fight against current diseases, without knowing the active principle and attributing the effects of healing, as well as the keratolytic activity to alantoin, a metabolite that is also found in various species of *Cruciferae*, has determined the author to carry out the present study. Following the histochemical analysis the author showed that the distribution of alantoin in the tissues of the special organs investigated, followed by colorimetric determinations that were further checked by statistic calculus, it was possible to determine the exact content in this di-ureid of each organ that was isolated in a pure condition from the fructified supra-terrestrial part of the plant. The melting point of the alantoin obtained was between 239 and 240°C (in the Maquenne block). The checking of the purity was achieved by the mixed and by the chromatographic melting points.

РЕЗЮМЕ

Виорика Истудор — В СВЯЗИ С ФАРМАКОГНОЗИЕЙ ВИДА *LEPIDIUM RUDERALE L* СООБЩЕНИЕ II. ЛОКАЛИЗАЦИЯ, КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ВЫДЕЛЕНИЕ АЛЛАНТОИНА

Использование вида *Lepidium ruderale L*, при некоторых обычных заболевания, без уточнения его действующего начала и на основании его свойств, благоприятствующих рубцеванию и кератолитическому действию, каким обладает аллантоин-метаболит обнаруженный также и в растении вида *Crucifera* было основанием для автора предпринять соответствующие исследования. На основании гистохимических исследований, автору удалось уточнить наличие аллантоина в тканях специальных органов при помощи колориметрических определений, проверенных с применением статистических вычислений, установив в соответствующих органах содержание аллантоина, который им был выделен в чистом виде из надпочвенной части растения, установив также и точку плавлению равную 239—240° С (блок Макенн). Проверка чистоты препарата была осуществлена при помощи смешанной точки плавления и при помощи хроматографического метода.

Contribuții la valorificarea plantelor Malva silvestris L. și Malva glabra Desv. prin aprecierea calității lor în funcție de conținutul în mucilagii

Doina Albulescu, Maria Repta

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

Autorii își propun să stabilească calitatea organelor subterane și părții supraterestre de la Malva silvestris L. *și* Malva glabra Desv., *prin aprecierea conținutului în mucilagii. Este precizată repartiția histologică a mucilagiilor în rădăcinile celor două plante. Prin reacții chimice specifice se stabilește absența alcaloizilor din organele subterane și frunze și prezența — evidentă — a taninurilor în frunzele de* Malva glabra *— mai puțin evidentă — în frunzele de* Malva silvestris. *Valorile „indicelui de vîscozitate", foarte apropiate pentru rădăcinile de nalbă mare, conduc în continuare la izolarea mucilagiilor din cele două produse vegetale cu un randament de 10,7 g% pentru rădăcina de* Malva silvestris L. *și 12,3 g% pentru rădăcina de* Altaea officinalis.

Malva
Rădăcina
Mucilagii

Utilizarea destul de largă a fitospeciilor ce conțin mucilagii și eventuala posibilitate ca acești compuși să fie folosiți mai mult — ținînd seama de structura lor macromoleculară — ca agenți de dispersie cu influență favorabilă în absorbția unor medicamente, ne-a orientat atenția către punerea în valoare a două malvacee indigene, *Malva silvestris L.*, specie spontană și *Malva glabra Desv.*, plantă de cultură.

Abordarea acestui studiu a fost determinată, de asemenea, și de considerente economice, fiind cunoscut faptul că nalba, *Malva silvestris L.* — plantă comună foarte răspîndită la noi în țară — ar putea fi folosită tot atît de bine ca și *Althaea officinalis L.*, cu atît mai mult cu cît o mare parte a terenurilor inundabile din lunca Dunării, care constituiau cea mai importantă sursă de colectare a rădăcinilor de nalbă mare au fost redate agriculturii prin lucrări de asanare, îndiguire, defrișare (1).

Totodată cultivarea plantei *Malva silvestris* subspecia mauritanica L., Thellung, sin. *Malva glabra Desv.*, ar putea fi extinsă alături de culturile de *Althaea rosea*, servind împreună cu specia spontană *Malva silvestris* acelorași scopuri.

Pornind de la faptul că *Malva silvestris L.* este o plantă cu un sistem radicular suficient de dezvoltat considerăm că prin prelucrare corespunzătoare ar putea furniza un produs vegetal de o calitate și cu utilizări asemănătoare produsului oficinal *Radix Athaeae*.

Pentru precizarea caracteristicilor anatomice am efectuat un examen microscopic al organelor subterane provenite de la specia spontană şi de cultură, remarcînd următoarele :

— rădăcina de nalbă prezintă o structură secundară radiară ; fascicolele libero-lemnoase alternează cu raze medulare înguste în parenchimul lemnos, mai late cu cît se apropie de parenchimul cortical ; pe lîngă vasele

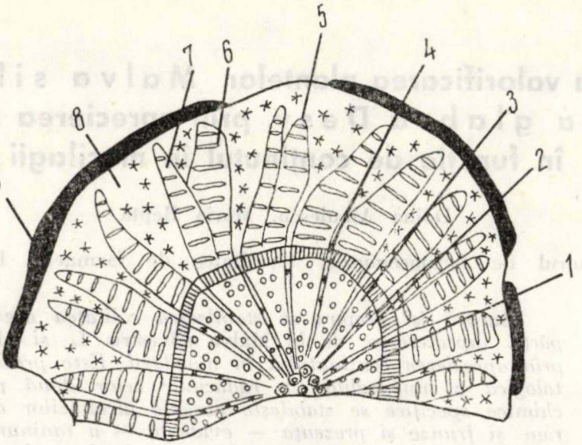


Fig. 1

de lemn se observă grupuri de fibre lemnoase lignificate ; fascicolele liberiene, cu un aspect coneiform sînt alcătuite din zone succesive de parenchim liberian şi fibre liberiene lignificate (fig. 1).

— comparativ cu specia spontană, organul subteran de nalbă de cultură nu prezintă caractere de diferenţiere fundamentale ; se observă o schimbare a raportului dintre lemn şi liber, fascicolele liberiene care merg pînă în imediata apropiere a suberului avînd o lungime aproximativ de 1/3 din lungimea fasciculului lemnos ; pachetele de fibre liberiene prezintă o uniformitate în ceea ce priveşte dimensiunile, spre deosebire de rădăcinile speciei spontane unde lăţimea lor diminuă pe măsura apropierii de parenchimul cortical (fig. 2).

— ca un caracter comun ambele specii se remarcă prezenţa druzelor de oxalat de calciu şi a amidonului (fig. 1, 2).

În ceea ce priveşte compoziţia chimică, speciile genului *Malva* se caracterizează prin prezenţa mucilagiilor (2). Ne-am propus să precizăm repartiţia histologică a acestor principii active în organele subterane. În acest sens, Franz afirmă că folosirea unei soluţii de albastru de metilen permite urmărirea cu uşurinţă a dinamicii procesului de extracţie a mucilagiilor din diverse organe de *Malvaceae* (3). Luînd ca punct de plecare lucrările lui Bank, Bungenberg De Yong (1939), Alexandru stabileşte condiţiile în care albastrul de toluidină constituie un reactiv specific pentru localizarea poliuronidelor în produsele vegetale cu mucilagii prevăzute de F.R. a VIII-a (4, 5).

În examenul histochimic am utilizat soluţia de hematoxilină, considerată ca un reactiv convenabil în identificarea mucilagiilor de natură pectică din *Malvaceae.* Secţiunile obţinute în materialul vegetal adus la consistenţa necesară prin macerare în alcool-glicerină (1 : 1) au fost menţinute 2—3 minute

în soluţie de hematoxilină, spălate cu cantităţi mici de amestec alcool etilic-glicerină şi examinate la microscop. În zonele celulozice din fascicolele liberiene şi în parenchimul razelor medulare se observă celule colorate în violet. Prezenţa acestora este mult mai rară în regiunea lemnoasă, ceea ce conduce la concluzia că mucilagul este localizat cu precădere în ţesuturile de la exteriorul cambinului.

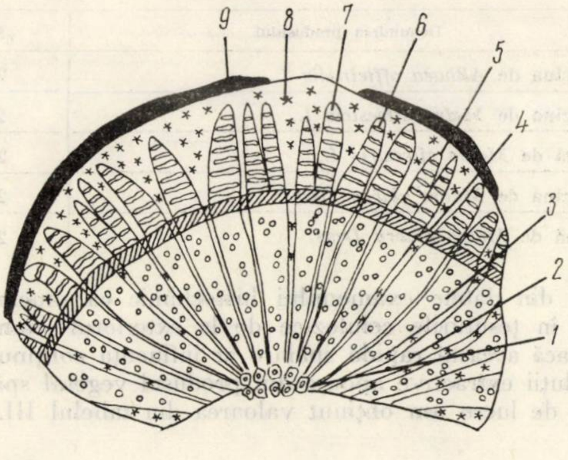


Fig. 2

Pentru aprecierea cantităţii de mucilagiu din frunzele şi rădăcinile de *Malva silvestris* L şi *Malva glabra Desv.*, am utilizat unul din procedeele convenţionale indicate de literatură (6—8), „indicele de vîscozitate relativă".

Anterior determinării indicelui de vîscozitate relativă am efectuat reacţii chimice specifice în vederea precizării prezenţei sau absenţei alcaloizilor şi taninurilor, rezultatele fiind prezentate în tabelul I.

Obţinerea soluţiilor extractive apoase consacrate stabilirii indicelui de vîscozitate am realizat-o conform prescripţiilor F. R. ed a VIII-a, pentru produsele vegetale care conţin mucilagii.

Tabelul I

Compusul chimic	*Malva silvestris L.*		*Malva glabra Desv.*	
	frunza	rădăcina	frunza	rădăcia
Tanin	+	—	+++	—
Alcaloizi	—	—	—	—

Vîscozitatea relativă a soluţiei coloidale rezultate am apreciat-o cu ajutorul vîscozimetrului Ostwald, aplicînd ecuaţia Poisseuille (9).

Lichidul de referinţă a fost apa, temperatura fiind de 20°.

Am considerat necesar să stabilim în aceleaşi condiţii indicele de vîscozitate a soluţiei extractive apoase obţinute din rădăcina de *Althaea* pentru a putea raporta valorile stabilite de noi la produsele studiate faţă de produsul oficinal.

Rezultatele reprezentînd media a trei determinări, exprimate în cP sînt expuse în tabelul II.

Deoarece la colectarea organelor subterane rămîn în general aderente numeroase particule de sol, în vederea îndepărtării lor am supus spălării rapide cu apă o parte din rădăcinile provenite de la *Malva silvestris L.*

Tabelul II

Denumirea produsului	$\eta t^{20°}$
Rădăcina de *Althaea officinalis L.*	2,5
Rădăcina de *Malva silvestris L.*	2,4
Frunză de *Malva silvestris L.*	2,2
Rădăcina de *Malva glabra Desv.*	2,2
Frunză de *Malva glabra Desv.*	2,5

Cunoscînd din datele examenului histochimic că mucilagiile sînt localizate în special în țesuturile celulozice de la exteriorul cambiului — ne-am pus problema dacă această rapidă spălare ar influența conținutul în mucilagiu. Am preparat soluții extractive apoase din produsul vegetal spălat și respectînd aceleași condiții de lucru am obținut valoarea din tabelul III.

Tabelul III

Denumirea produsului	$\eta t^{20°}$
Rădăcina de *Malva silvestris L.* spălată	2,2

Din interpretarea rezultatelor prezentate în tabelele I și II se desprind următoarele aspecte : frunzele recoltate de la nalba de cultură conțin o cantitate de mucilagiu egală cu aceea prezentă în produsul oficinal *Radix Althaeae*, o valoare apropiată prezentînd și rădăcina de nalbă (*Malva silvestris*). La frunza de *Malva silvestris* și rădăcina de *Malva glabra* ($\eta^t = 2,2$), poliuronidele sînt mai slab reprezentate.

Cantitatea de mucilagiu din frunzele de *Malva glabra* ar putea pleda pentru utilizarea lor alături, sau ca înlocuitor al rădăcinii de *Althaea*, dar cantitatea de tanin care, după cum reiese din tabelul I există în cantitate apreciabilă în frunzele nalbei de grădină, ar putea determina modificări ale acțiunii imprimate produsului de prezența mucilagiului.

Organul subteran de *Malva silvestris*, prin absența taninului și cantitatea de mucilagiu comparabilă și cea din produsul oficinal, ar putea constitui un produs vegetal de o calitate asemănătoare cu *Radix Althaeae*, ținînd seama și de larga răspîndire a acestei specii spontane.

Pentru a evita diminuarea cantității de mucilagiu din rădăcina de nalbă, deci pentru menținerea unei calități apropiate de cea a rădăcinii de nalbă mare (*Althaea officinals*), este recomandabil ca îndepărtarea particulelor de sol, să se realizeze respectînd normele prevăzute la condiționarea organelor subterane.

Indicele de vîscozitate avînd valoare foarte apropiată pentru rădăcinile de nalbă mare și nalbă, ne-am propus să izolăm mucilagiile din cele două produse vegetale aplicînd o tehnică consemnată de literatură (3, 10).

200 g produs vegetal pulverizat (sita IV) se macerează timp de 24 de ore la temperatura de 18—20°. Maceratul se filtrează prin tifon.

Produsul vegetal presat se supune din nou macerației pînă la epuizarea de mucilagiu (absența precipitatului la adăugarea de alcool). Soluțiile extractive se concentrează în vid pînă la 1/5 din cantitatea totală și se precipită într-un volum de 4 ori mai mare de alcool etilic (96°) acidulat 0,1% cu acid acetic. Precipitatul reținut prin filtrare se dizolvă în cantitatea minimă de apă și se reprecipită în alcool. Operația se repetă de încă 2 ori. Mucilagiul purificat se spală în final cu alcool, acetonă și eter și se menține în exicator pînă la completa uscare.

Mucilagiul din *Radix Althaeac* obținut cu un randament de 12,3 g% se prezintă sub forma unei pulveri amorfe, albe, solubilă în apă, cu reacție neutră, putere rotatorie specifică $[\alpha]D^{20°} = 59{,}3°$ (C = 0,5% în apă cu 1 ml amoniac diluat) (R) și conținutul în cenușă 21,8 g%.

Randamentul în mucilagiu al rădăcinii de *Malva silvestris* este de 10,7 g%. Mucilagiul are aspectul unei pulberi albe cenușii, solubilă în apă cu reacție neutră, putere rotatorie specifică $[\alpha]D^{20°} = 48{,}2°$ (C = 0,5% în apă cu 1 ml amoniac diluat) (R) și conținutul în cenușă 28,9 g%.

CONCLUZII

În vederea valorificării speciilor indigene *Malva silvestris L.* și *Malva glabra Desv.* am efectuat :

— un examen microscopic care ne-a permis să stabilim caracterele anatomice ale organelor subterane provenite de la speciile luate în studiu ;

— utilizînd un reactiv adecvat — soluție de hematoxilină — am precizat repartiția histologică a mucilagiilor în rădăcinile celor două plante, stabilind că acumularea acestor principii active se face în special în țesuturile exterioare cambiului ;

— prin reacții chimice calitative specifice am stabilit absența alcaloizilor din organele subterane și frunzele plantelor studiate, taninurile fiind evident prezente și în frunzele de *Malva glabra,* mai puțin evident în frunzele de *Malva silvestris ;*

— prin determinarea „indicelui de vîscozitate relativă", procedeu convențional prevăzut de literatura de specialitate, am stabilit cantitatea de mucilagiu din organele subterane și frunzele provenite de la cele două specii ;

— izolarea mucilagiilor cu un randament de 10,7 pentru rădăcina de *Malva silvestris* față de 12,3 g pentru *Radix Althaeae* pledează pentru utilizarea rădăcinii de nalbă alături de produsul oficinal, calitatea lor din punctul de vedere al conținutului în mucilagiu fiind comparabilă.

BIBLIOGRAFIE

1. SOMMER L., ALBULESCU D., CONSTANTINESCU C., AGOPIAN A. — *Farmacia,* 1966, *14,* (2), 75.
2. DENOEL A. — Matière médicale végétale, ed. a 2-a, Ed. Les Presses Universitaires Liege, 1958, vol. I, 427—434.
3. FRANZ G. — *Planta medica,* 1966, *14,* (1), 90.
4. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, Ed. medicală, București, 1965, 281.
5. ALEXANDRU M. — Metacromazie — reacție specifică în controlul unor produse vegetale, Teză de doctorat, București 1972.

6. WASISCKY R. — Leitfaden für die Pharmakognostischen Untersuchungen im Unterricht und in der Praxis, Ed. Deuticke, Leipzig, *1*, 1936, 109.

7. BEZANGER-BEAUQUESNE L. — Annales pharmaceutiques françaises, 1961, 28, (2), 501—515.

8. BUTSCHINGER M. — Pharmaceutica acta helvetica, 1963, *38*, 1, 192.

9. * * * — Caiet de lucrări practice de fizică farmaceutică, litograf. I.M.F., București, 1969, 54.

10. MATHÉ J., RACZ G. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, *20*, 8, 493.

Indicele de clasificare : 615.32 Malva

RÉSUMÉ

Doina Albulesco, Maria Repta — CONTRIBUTIONS À LA MISE EN VALEUR DES PLANTES MALVA SILVESTRIS L. ET MALVA GLABRA DESV. PAR L'ESTIMATION DE LEUR QUALITÉ EN FONCTION DU CONTENU EN MUCILAGES

Les auteurs se proposent d'établir la qualité des organes souterrains et de la portion supraterrestre à partir du *Malva silvestris L.* et du *Malva glabra Desv.*, par l'estimation de la teneur en mucilages. On précise la répartition histologique des mucilages dans les racines des deux plantes. Au moyen de réactions chimiques spécifiques on établit l'absence des alcaloïdes dans les organes souterrains et les feuilles et la présence — évidente — des tannins dans les feuilles de *Malva glabra* — moins évidente — dans les feuilles de *Malva silvestris*. Les valeurs de l',,indice de viscosité" très rapprochées pour les racines de grande mauve, conduisent par la suite à l'isolement des mucilages à partir des deux produits végétaux avec un rendement de 10,7 g% pour la racine de *Malva silvestris L.* et 12,3 g% pour la racine d'*Althaea officinalis.*

ZUSAMMENFASSUNG

Doina Albulescu, Maria Repta — BEITRÄGE ZUR VERWERTUNG DER PFLANZEN MALVA SILVESTRIS L. UND MALVA GLABRA DESV. DURCH BESTIMMUNG IHRER QUALITÄT JE NACH DEM SCHLEIMGEHALT

Verff. nehmen sich vor die Qualität der Organe unterhalb und oberhalb der Erde von *Malva silvestris* L. und *Malva glabra Desv.* durch Bestimmung des Schleimgehaltes zu bewerten. Man bestimmte die histologische Verteilung der Schleime in den Wurzelnder beiden Pflanzen. Durch spezifische chemische Reaktionen bestimmte man die Abwesenheit der Alkaloide in den Organen unterhalb der Erde und in den Blättern und das deutliche Vorhandensein der Tanine in den Blättern von *Malva glabra,* während sie in jenen von *Malva silvestris* nicht so ersichtlich sind. Die Werte des „Viskositätsindexes" sin annähernd wie bei der Malva-Wurzel und führten dann zur Isolierung der Schleime aus den beiden vegetalen Produkten wobei das Ergebnis für die *Malva silvestris* L. Wurzel 10,7% und für *Althaea officinalis*-Wurzeln 12,3% war.

SUMMARY

Doina Albulescu, Maria Repta — CONTRIBUTIONS TO THE VALORIFICATION OF MALVA SILVESTRIS L. AND MALVA GLABRA DESV., BY THE EVALUATION OF THEIR QUALITY DEPENDING ON THE MUCILAGINOUS CONTENTS

The authors attempted to establish the quality of the subterranean organs and of the supra-terrestrial parts of *Malva silvestris* L. and from *Malva glabra Desv.* by an evaluation of their mucilaginous contents. The histological distribution is determined of the

mucilagies in the roots of the two plants. By specific chemical reactions the absence of alkaloids was established in the subterranean organs, as well as in the leafs and the noticeable presence of tannins in the leafs of *Malva glabra*, and less evident in the leafs of *Malva silvestris*. The values of the „viscosity index" were very near those obtained for the roots of the Althaea and allowed further for the isolation of mucilagies from the two vegetal products with an yield of 10,7% (in g) for the roots of *Malva silvestris* and 12,3 g% for the roots of *Althaea officinalis*.

РЕЗЮМЕ

Дойна Албулеску, Мария Рента—ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСТЕНИЙ, MALVA SILVESTRIS L. и MALVA GLABRA L. ПУТЕМ ОЦЕНКИ ИХ КАЧЕСТВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ СЛИЗИСТЫХ ВЕЩЕСТВ

Авторы устанавливали качества подпочвенных органов и надпочвенных частей растений *Malva silvestris L.* и *Malva glabra L.* путем установления содержания в них слизистых веществ.

На основании гистологических исследований было уточнено наличие слизистых веществ в корнях этих 2 растений, а при помощи химических специфических реакций было установлено отсутствие алкалоидов в подпочвенных органах и в листьях и наличие — выраженное — танинов в листьях *Malva glabra* и в меньших количествах в листьях *Malva silvestris*.

Значения ,,показателя вязкости'', весьма приближающиеся в корнях лесной мальвы, оказали помощь при выделении слизистых веществ из обоих этих растений с выходом равным 10,7 г % из корней *Malva silvestris L.* и 12,3 г % из корней *Althea officinalis*.

REFERATE

INFLUENŢA UNOR DERIVAŢI AI IODULUI ASUPRA AGREGĂRII TROMBOCITELOR, **K. M. Lakin, M. S. Ovnatanova, V. A. Feldman,** Farmakol. i toksikol., 1972, 6, 711

Serotonina intensifică agregarea trombocitelor. O serie de cercetători o folosesc tocmai ca agent de agregare. Pornind de la aceasta, autorii articolului au considerat util să studieze rolul antagoniştilor serotoninei sub acest aspect. Experienţele au fost făcute pe iepuri de ambele sexe. Agregarea trombocitelor a fost cercetată prin metoda Born (1962), cu înregistrarea grafică conform metodei descrisă de O'Brien şi colab. La baza acestei metode se află înregistrarea modificării densităţii optice a plasmei îmbogăţită cu trombocite, în cursul procesului de agregare indusă de diferite substanţe. Au fost verificate mai multe substanţe-derivaţi ai indolului, care posedă proprietatea de antagonist al serotoninei. S-a constatat că dehidroergotamina, diamindul şi indocarbul injectaţi intravenos s-au adăugaţi direct la plasma îmbogăţită cu trombocite, inhibă agregarea trombocitelor. În schimb, 6-metoxitriptamina inhibă capacitatea de agregare a trombocitelor numai în cazul adăugării directe la plasmă, acest efect nefiind înregistrat în cazul injectării intravenoase a substanţei în cauză. Un alt derivat — gramina — nu a exercitat nici o acţiune asupra agregării de trombocite, iar 5-metoxitriptamina injectată intravenos sau adăugată direct la plasmă a intensificat acţiunea de agregare a trombocitelor.

B. Ivaşcu

INFLUENŢA UNOR SUBSTANŢE ASUPRA SENSIBILITĂŢII INIMII LA STROFANTINĂ LA ANIMALELE CU INFARCT MIOCARDIC EXPERIMENTAL, **D. N. Lazareva,** Farmakol. i toksikol., 1972, 6, 695

Experienţele au fost făcute pe 188 de iepuri şi 28 de pisici. Infarctul a fost provocat prin ligatura în treimea ei superioară a ramurii descendente anterioare a arterei coronariene stîngi. S-a constatat că injectarea intravenoasă a dibazolului în doză de 3 mg/kilocorp, respectiv a morfinei în doză de 2 mg/kilocorp, a novocainei în doză de 10 mg/kilocorp sau a aminazinei în doză de 1 mg/kilocorp reduce sensibilitatea inimii iepurilor expe-

rimentali cu infarct, la strofantină. La această concluzie s-a ajuns constatîndu-se că după injectarea substanțelor amintite este necesar să se mărească doza de strofantină pentru a se provoca aritmia. Atropina injectată intravenos în doză de 1 mg/kilocorp și aminazina injectată intramuscular în doză de 5 mg/kilocorp a mărit toxicitatea la iepuri cu infarct experimental. În sfîrșit, aminazina, injectată intravenos la animalele intacte, în doză de 1 mg/kilocorp nu a modificat sensibilitatea la strofantină.

B. Ivașcu

MECANISMUL ACȚIUNII NOCIVE A COMPUȘILOR MERCUROORGANICI, N. F. Borisenko, Farmacol. i toksikol., 1972, 4, 484

Au fost făcute 2 serii de experiențe acute și cronice pe 48 de șobolani albi. În ambele serii animalele au fost împărțite pe loturi în funcție de preparatul administrat. S-a urmărit precizarea efectului compușilor mercuroorganici, asupra grupelor tiolice globale din proteinele tisulare. Pentru determinarea acestora s-a folosit metoda titrării amperometrice după Kolthoff și Harris (1946, 1954), modificată de I. M. Torcinski (1958), S. N. Nistratova (1959) și de V. V. Sokolovski (1962). Pentru titrarea grupelor tiolice s-a utilizat soluția de sublimat 0,001 N. După administrarea perorală unică a granosanului (etilmercurclorură), în doză de 50 mg/kilocorp s-a observat scăderea conținutului de grupe SH libere din proteinele serului către sfîrșitul primei zile de la administrare. După administrarea perorală a radosanului (metoxietilmercuracetat) în doză de 80 mg/kilocorp, acest efect a fost constatat la sfîrșitul zilei a doua. În sfîrșit agronalul (fenilmercurbromura), a provocat același efect la sfîrșitul zilei a treia. Administrarea repetată a preparatelor studiate în doză de 2,2 mg/kilocorp, recalculată în mercur a provocat inițial o creștere a conținutului de grupe tiolice din proteinele serului sanguin, urmată de scăderea conținutului lor. Inactivarea mai pronunțată a grupelor SH a fost observată în urma acțiunii cronice a radosanului și granosanului. Administrarea timp de 60 de zile a celor 3 preparate în doza de 2,2 mg/kilocorp, recalculată în mercur, pe lîngă scăderea conținutului de grupe tiolice din ser a provocat și scăderea concentrației lor din țesutul cardiac și pulmonar. Experiențele făcute *in vitro* au scos în evidență posibilitatea distrugerii proteinelor sub acțiunea compușilor mercuroorganici.

B. Ivașcu

Noi criterii pentru determinarea speciilor genului Claviceps Tul *

O. Bojor

Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, Bucureşti

Încă de la începutul cercetărilor noastre cu privire la biologia, morfologia şi fitochimia ciupercii *Claviceps purpurea (Fr.) Tul.* (Savulescu şi Bojor, 1952) efectuate în perioada 1952—1954 am considerat această specie ca atare indiferent de planta gazdă pe care se dezvoltă.

Ulterior, pe măsura aprofundării studiului nostru şi a îmbogăţirii colecţiei de tulpini de *Claviceps* de pe diferite *Grammineae* sau *Ciperaceae* din flora spontană s-au efectuat cercetări cu scopul de a elucida existenţa uneia sau mai multor specii ale genului *Claviceps* în România.

Aceste cercetări au fost prezentate în cadrul unor lucrări anterioare (Bojor, 1966, 1967, 1968).

MATERIAL ŞI METODE

S-au efectuat studii comparative între speciile : *Claviceps purpurea (Fr.) Tul.*, provenind de pe *Secale cereale*, de pe *Gramineae* sau *Ciperaceae* din flora spontană, *C. microcephala (Wallr.) Tul.*, de pe *Holcus lanatus L.*, *Alopecurus pratensis L.* precum şi *C. sesleriae Stäger* de pe *Sesleria coerulans Friv.*

Pentru studiile comparative efectuate am utilizat următoarea schemă experimentală.

I. *Cercetări paralele pe plante gazdă diferite*

Conidii de Claviceps purpurea (Fr.) Tul., *de pe* Secale cereale *inoculate pe :*

- ↗ *Secale cereale* — scleroţi tip A
- → *Poa pratensis* — scleroţi tip B
- → *Alopecurus pratensis* — scleroţi tip C
- ↘ *Sesleria coerulans* — scleroţi tip D

Conidii de Claviceps microcephala (Wallr) Tul., *de pe* Alopecurus pratensis *inoculate pe :*

- ↗ *Secale cereale* — scleroţi tip A
- ↘ *Poa pratensis* — scleroţi tip B

* Comunicare prezentată la Consfătuirea de micologie, Bucureşti 5—7.XI.1970 .

Conidii de Claviceps sesleriae *Stäger de pe* Sesleria coerulans *inoculate pe :*
- *Secale cereale* ↗ scleroţi tip A
- → *Alopecurus pratensis* ↘ scleroţi tip C
- *Sesleria coerulans* scleroţi tip D

II. *Cercetări paralele pe scleroţi de tip A, B, C, D, (rezultaţi de pe plante gazde diferite)*

Scleroţi tip A, B, C, D
- ↗ Analiza macroscopică (formă, mărime, greutate, culoare)
- ↘ Analiza macroscopică (secţiune în sclerot, forma şi mărimea conidiilor).

Analiza chimică
- ↗ Cantitativă (alcaloizi)
- ↘ Calitativă (cromatografic şi spectrofotometric în U.V.).

Caracterizarea conidiilor obţinute din scleroţi de tip A, B, C, D, pe medii nutritive :
- ↗ Formă, mărime, viabilitate
- ↘ ADN, ARN

III. *Cercetări paralele pe scleroţi de tip A, B, C, D cultivaţi pe acelaşi substrat (mediu nutritiv semisintetic)*

Dezvoltarea pe medii de cultură

↓ Solide
- — morfologie
- — timp de creştere
- — timp de sporulare

→ Lichide
- ↗ timp de creştere, forma coloniilor, culoare etc.
- ↘ componenţă chimică (cromatografic şi spectrofotometric în U.V.).

Examen microscopic
- ↗ Formarea hifelor şi conidiilor, mărimea lor etc.
- ↘ citologic, histochimic (ADN, ARN).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Pe baza datelor obţinute pînă în prezent în cadrul studiilor comparative efectuate conform modelului prezentat am putea face unele consideraţii de ordin general :

— Scleroţii ciupercii *Clavicens pupurea (Fr.) Tul.*, de pe diferite plante-gazdă, ajunşi la maturitate se prezintă sub forme şi dimensiuni diferite, condiţionate de substrat. Cum substratul natural obişnuit îl constituie organul floral al plantei gazdă, în funcţie de forma şi mărimea acestuia şi de aportul de substanţe nutritive depinde forma şi mărimea sclerotului. Limitele în care variază dimensiunile scleroţilor sînt foarte mari : chiar pe aceeaşi plantă gazdă ei pot avea diferite forme şi mărimi, fie că se dezvoltă pe organele florale, fie pe frunze sau tulpini lezate. Pe baza acestor deosebiri s-au descris de unii autori „forme matricale" (Skalicky et Stary, 1962).

— Ca o consecinţă firească a mărimii scleroţilor, stromele diferă foarte mult ca dimensiuni chiar în cazul în care provin de la aceeaşi specie a genului. Nici culoarea stromelor nu constituie un criteriu de determinare a speciilor. Acestea la *Claviceps purpurea (Fr.) Tul.*, pot fi albe (în cazul în care provin din scleroţi albi) brun-gălbui, brun-roşcat pînă la brun-roşcat închis, cu nuanţe violacee. Lungimea, forma şi grosimea, culoarea pedicelelor diferă la fel în funcţie de condiţiile de dezvoltare în special de adîncimea scleroţilor în sol.

Cu toate acestea majoritatea căilor de determinare a speciilor genului *Claviceps* se bazează pe culoarea stromelor, pe mărimea lor, pe lungimea pedicelelor.

— Mărimea ascosporilor și conidiilor variază în limite mai strînse, iar forma lor apare ca un element mai constant, mai specific. De exemplu la *Claviceps sesleriae* conidiile sînt foarte mari fără să depășească însă limitele superioare ale conidiilor de *Claviceps purpures (Fr.) Tul.*, de pe secară. Din păcate pînă în prezent nu există studii amănunțite citologice asupra ascosporilor și conidiilor diferitelor specii de *Claviceps*. De aceea considerăm deosebit de importantă aprofundarea cercetărilor în această direcție și în special determinarea tipurilor de acizi nucleici existenți.

— Compoziția chimică a formei de rezistență a ciupercii de pe diferite substraturi naturale sau sintetice prezintă o foarte mare variabilitate. Astfel, există scleroți lipsiți de alcaloizi sau de unele substanțe colorate, scleroți conținînd o singură grupă alcaloidică și alții cu conținut ridicat din toate grupele alcaloidice. Dacă proveniențele chimice locale prezintă importanță practică sau chemotaxonomică relativă, din punct de vedere sistematic valoarea lor este extrem de limitată. Studiile chemotaxonomice conform accepțiunii acestei noțiuni după Hegnauer (1962—1963) în cazul genului *Claviceps* întîmpină dificultăți serioase la proveniențele lipsite de alcaloizi.

Cu puțini ani înainte derivații acidului lisergic sau alcaloizi clavinici erau considerați specific genului *Claviceps*. Astăzi se cunosc specii de *Aspergillus, Rhisopus* sau alte ciuperci precum și specii din clase superioare, care conțin acest tip de compuși. Absolutizarea chemotaxonomiei nu oferă deci o metodă generală de clasificare, iar valoarea stabilirii unui chemotaxon în cadrul speciei nu are decît unele aplicații în selecția tulpinilor alcaloidice.

— Pe lîngă criteriile menționate este necesar să se acorde importanța cuvenită și specializării biologice a ciupercii. Speciile genului *Claviceps* după datele actuale sînt obligatorii pentru graminee, ciperacee și juncacee.

Studiul amănunțit al relației parazit-plantă gazdă, a specializării ciupercii pe anumite specii duce de asemenea la obținerea unor date importante pentru determinarea unităților sistematice ale genului. În prezent unii sistematicieni și taxonomiști descriu și denumesc speciile de *Claviceps* după planta gazdă : *Claviceps junci Ehrh., C. sesleriae Stäger, C. cynodontis Langdon, C. paspali Stev.* et *Hall* etc. (Hecht et Hecht 1954, Langdon, 1954 ; Skalicky et Stary, 1962).

După părerea noastră însă, acest criteriu de subdivizare a unei specii în funcție de planta gazdă fără o prealabilă verificare experimentală prin inoculări artificiale inverse (conidii de sclerot de pe secară inoculate pe graminee și conidii din sclerot de pe graminee sau ciperacee inoculate pe scară) nu constituie un criteriu just nici pentru taxonomie și nici pentru sistematica genului.

Avînd la bază observațiile, studiile și cercetările efectuate conform modelului prezentat am constatat că cele trei specii descrise în flora țării noastre ca diferite *(C. purpurea, C. microcephala și C. sesleriae)* nu sînt decît una și aceeași specie. Considerăm deci aparținînd speciei *Claviceps purpurea (Fr.) Tul.*, toate unitățile și subunitățile sistematice descrise ca specii diferite cu condiția ca aceasta să formeze pe *Secale cereale L.* fie prin ascospori fie prin conidii, exudat zaharat și scleroți viabili caracteristici. Denumirea de cornul secarei pentru sclerotul de *Claviceps purpurea* este foarte potrivită indiferent că aceasta crește pe secară, pe graminee spontane sau ciperacee.

Formele matriceale, biotipurile, *rasele chimice și fiziologice*, morfotipurile (astfel denumite de unii autori, Skalicky, 1962) din punct de vedere sistematic sau taxonomic nu au nici măcar valoarea unei subspecii.

Criteriile fundamentale pentru definirea și delimitarea speciilor în general nu trebuie să se bazeze pe considerente de ordin morfologic sau fiziologic și nici pe aspecte fenologice, chemotaxonomice, citotaxonomice sau alte criterii unilaterale ci pe toate acestea la un loc. Absolutizarea unor caracteristici este la fel de greșită ca și neglijarea lor. Pînă vom reuși să definim factorul sau factorii responsabili care diferențiază speciile între ele este necesar să considerăm specia ca unitate sistematică de bază în întreaga ei complexitate structurală și funcțională. Această complexitate îi păstrează specificitatea și totodată marea ei posibilitate de adaptare și dezvoltare în funcție de factorii ecologici ai mediului.

O importanță deosebită trebuie acordată studiului nucleilor în cazul ciupercii *Claviceps purpurea*. Această importanță nu este numai de ordin teoretic ci are mari perspective de aplicabilitate după cum constată și alți autori (Milovidov, 1954 ; Molnar și Tyihak, 1966) în special în problemele legate de biosinteza alcaloizilor cu activitate terapeutică. Atît în ciupercile inferioare cît și în cele superioare dacă tipul de ARN diferă puțin de la o specie la alta, tipul de ADN prezintă o specificitate mare. După cum se știe ADN-ul joacă un rol deosebit în diviziunea nucleului și deci și a celulelor și la formarea pereților despărțitori. Pe de altă parte ADN-ul, fără a fi singurul factor care determină ereditatea, joacă un rol ca purtător al unor caractere ereditare importante și este capabil de a produce modificări dirijate ale eredității microorganismelor (Raicu, 1964 ; Raicu și Bratosin 1966). Tulpinile de *Claviceps* producătoare de alcaloizi depind mai puțin de condițiile pedoclimatice (Ostrowsky și colab. 1959), de „predispoziția internă" a tulpinii respective (Wichmann, Voigt, 1962).

În concluzie, pe lîngă aspectele legate de stabilirea unor criterii pentru determinarea speciilor genului *Claviceps* și de elucidarea unor probleme de chemotaxonomie sau citotaxonomie cercetările complexe de sistematică, biologie și fitochimie au o importanță practică deosebită în obținerea prin selecție a unor tulpini valoroase sub aspect alcaloidic și în elucidarea mecanismului de biosinteză a principiilor active fiziologic.

BIBLIOGRAFIE

1. BOJOR O. — Comunicare Societatea Științe Naturale și Geografie Secția Botanică 27.II.1966 București.
2. BOJOR O. — Vol. Rez. Conf. de Fiziologie, Ed. Acad. R.S.R., 1967.
3. BOJOR O. — Teză de doctorat I.M.F., București, 1967.
4. BOJOR O. — *Herba Hung.*, 1968, 7, 137.
5. BONTEA V. — Ciuperci parazite și saprofite din R.P.R., Ed. Acad. R.P.R., 1951.
6. HECHT M., HECHT W. — *Pharmazie*, 1954, 9, 5, 424.
7. HEGNAUER R. — Chemotaxonomie der Pflanzen, vol. I, II, Birkhäuser Verlag (Basel, Stuttgart) (1962—1963). LANGDON R.F.N. — Univers of Queensland Papers 1954, III, IV, 39, 42.
8. MILOVIDOV P. — *Preslia*, 1954, 26, 415.
9. MILOVIDOV P. — *Preslia*, 1956, 28, 380.
10. MOLNÁR G., THIHÁK E. — *Herba Hung*, 1966, 5, 2—3, 57.
11. OSTROWSKY și colab. — *Aptecinoe Delo*, 1955, III, 1, 29.
12. RAICU P. — Genetica, Ed. Didactică și pedagogică 65, București, 1964.
13. RAICU P., BRATOSIN S. — Genetica în actualitate, Ed. Științifică, București, 1966.
14. SĂVULESCU A., BOJOR O. — *An. Inst. Cercet. Agronom.*, 1952, Seria IX, *XXII*, 3, 597.
15. SKALICKY V., STAVY F. — *Preslia*, 1962, 34, 3, 229.
16. TEITEL A., BOJOR O. — *Farmacia (Buc.)*, 1954, *11*, 3, 22.
17. WICHMANN D., VOIGT R. — *Pharmazie*, 1962, 17, 8, 411.

Articol intrat în redacție la 8.VI.1972. Indicele de clasificare 615.32 Claviceps

Cercetări în domeniul triterpenoidelor
Izolarea și studierea pruinei din cuticula boabelor de strugure

Gh. Iftode, Ursula Stănescu, E. Grigorescu

Laboratorul de farmacognozie: Facultatea de Farmacie — Iași

REZUMAT

În cadrul cercetărilor întreprinse în laboratorul nostru în domeniul compușilor de natură triterpenică pentaciclică a fost izolată din pruina strugurilor o substanță, analizată prin determinarea punctului de topire, studii cromatografice și spectru IR. Cu toate că substanțele prezintă unele devieri de la constantele cunoscute pentru acidul ursolic, autorii consideră că produsul izolat reprezintă acid ursolic impurificat cu substanțe cu structură apropiată.

Fracțiuni triterpenice — *Strugure*
Cromatografie — *Pruină*

După fecundare, florile viței de vie dau naștere bacelor de strugure, prin creșterea pereților ovarieni. Sub aspectul formei, mărimii, greutății și culorii, boabele de strugure sînt foarte bine studiate, în diversele lor stadii de dezvoltare.

De asemenea, compoziția chimică a strugurilor a constituit obiectul a numeroase cercetări, care au dus la obținerea unor date concludente cu privire la substanțele componente, transformările biochimice în procesul de coacere al boabelor, rolul lor nutritiv, energetic și terapeutic.

Studiile efectuate relativ la pruina strugurilor, stratul ceros care acoperă suprafața boabelor, se referă la aspectele teoretice cu aplicații practice în special în ceea ce privește fluxul tehnologic în procesul de producție pe scară industrială (4, 6).

Latura teoretică a studiului substanțelor purinice se preocupă de data apariției lor pe suprafața boabelor de strugure, de compoziția chimică a stratului de pruină, formele de prezentare fizică pe cuticulă (1, 8, 10), rolul fiziologic în viața bobului, precum și de influența pozitivă exercitată asupra levurilor în cursul procesului de fermentație alcoolică (2).

Aplicațiile practice ale acestor studii teoretice și-au găsit expresia în cunoașterea factorilor necesari creării condițiilor de păstrare intactă a pruinei pe suprafața bobului atît în vederea menținerii turgescenței straturilor de celule și a țesuturilor interne ale strugurelui, cît și prelungirea aspectului comercial prin sublinierea culorii aurii sau albăstruie imprimată soiurilor de struguri pentru masă.

Pe de altă parte, datorită studiilor efectuate s-au putut elabora metode de transformare ale pruinei, cu ajutorul anumitor solvenți, de la funcția hidrofobă exercitată, la caracter hidrofil, util în deshidratarea strugurilor des-

tinați uscării, reducînd în acest mod timpul necesar în cadrul fluxului tehnologic pentru obținerea stafidelor, la o treime, în zonele cu condiții meteorologice puțin favorabile uscării naturale (3).

În lucrarea de față ne-am propus studiul comparativ al pruinei obținute de pe mai multe soiuri de struguri :

Coarna neagră
Chasselas doré
Panse precoce
Coarnă albă și
Afuz-Ali.

EXTRACȚIA PRUINEI PENTRU DETERMINĂRI CALITATIVE

În scopul extracției pruinei s-a imaginat un aparat de extracție redat în fig. 1.

Obținerea pruinei din probele de struguri luate în lucru s-a efectuat prin extracția cu cloroform, în circuit continuu, după principiul aparatului Soxhlet, dar fără sifonare.

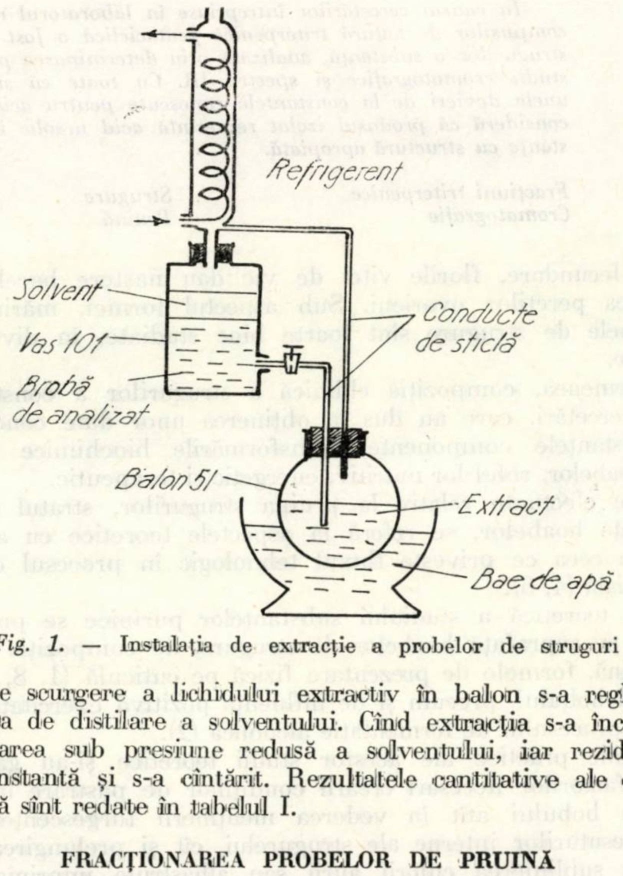


Fig. 1. — Instalația de extracție a probelor de struguri

Viteza de scurgere a lichidului extractiv în balon s-a reglat în concordanță cu viteza de distilare a solventului. Cînd extracția s-a încheiat s-a procedat la distilarea sub presiune redusă a solventului, iar reziduul s-a uscat la pondere constantă și s-a cîntărit. Rezultatele cantitative ale celor 5 probe de pruină brută sînt redate în tabelul I.

FRACȚIONAREA PROBELOR DE PRUINĂ

Fiecare din cele cinci probe a fost extrasă cu eter de petrol la reflux, timp de 30 de minute, pînă cînd, ultima probă de eter de petrol a trecut incoloră și nu a mai lăsat reziduu vizibil prin evaporare spontană pe sticla de ceas. Schema I redă procedeul de fracționare aplicat.

Reziduul din balon, uscat a constituit *proba A* pentru cromatografie.

Soluţia de eter de petrol a fost spălată în pîlnia de separaţie cu soluţie 10% hidroxid de potasiu, la rece, în porţiuni de cîte 30 ml, pînă cînd ultima porţiune de hidroxid nu s-a mai colorat (aproximativ 90 ml).

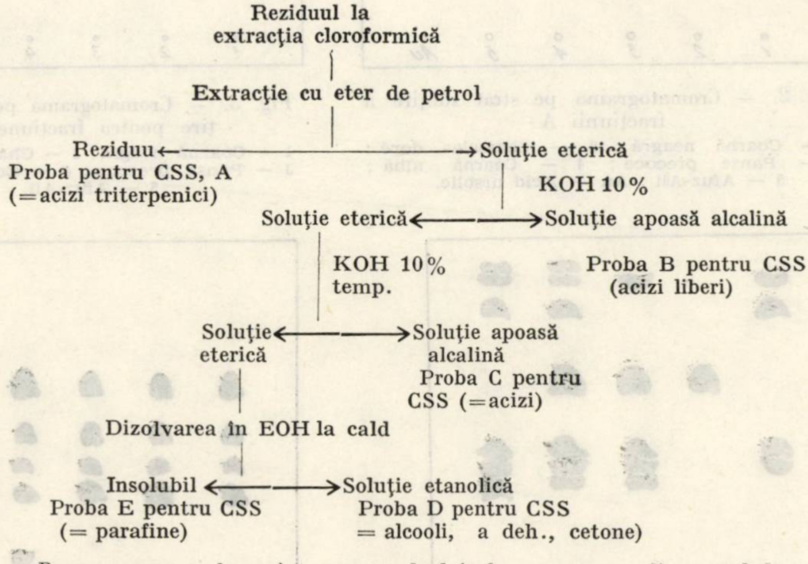
Soluţiile apoase alcaline, reunite s-au acidulat cu HCl şi s-au extras cu eter etilic prin agitare în pîlnie de separaţie. După decantarea eterului, uscarea

Tabelul 1

Numărul probei	Soiul de struguri	Cantitatea de struguri în kg	Greutatea reziduului	
			Total g	‰ g
1	Coarnă neagră	1,253	0,5800	0,4628
2	Chasselas doré	1,640	1,0851	0,6617
3	Panse precoce	1,435	0,8668	0,6032
4	Coarnă albă	1,342	1,0627	0,7918
5	Afuz-Ali	1,320	0,5780	0,4378

acestuia pe sulfat de sodiu sicc. şi distilare s-a obţinut *reziduul B* pentru cromatografie.

Soluţia de eter de petrol rămasă de la spălarea cu hidroxid la rece se saponifică la cald prin încălzire cu 60 ml KOH soluţie 10% la reflux, timp de 30 minute.



Schema 1. — Reprezentarea schematică a procedeului de separare aplicat probelor de pruină

Soluţia apoasă, decantată după răcire se tratează în continuare ca pentru proba B, obţinîndu-se *proba C* pentru cromatografie.

Eterul de petrol rămas după saponificarea la cald se spală cu apă pînă la îndepărtarea reacţiei alcaline, se usucă pe sulfat de sodiu sicc., şi se îndepărtează eterul de petrol prin distilare sub presiune redusă.

Reziduul rămas se reia cu 30 ml alcool, încălzind uşor pe baia de apă. După filtrare, soluţia alcoolică a fost supusă distilării sub presiune redusă,

obținîndu-se *proba E* pentru cromatografie, reziduul rămas după reluarea cu alcool constituind *proba D*.

Cromatografia în strat subțire a probelor descrise s-a efectuat utilizînd plăci de dimensiuni 20×20 cm, suportul fiind format din Kieselgel G. Merck ; grosimea stratului aplicat a fost de 0,250 mm, urmînd o activare a plăcilor la 120° timp de 30 min.

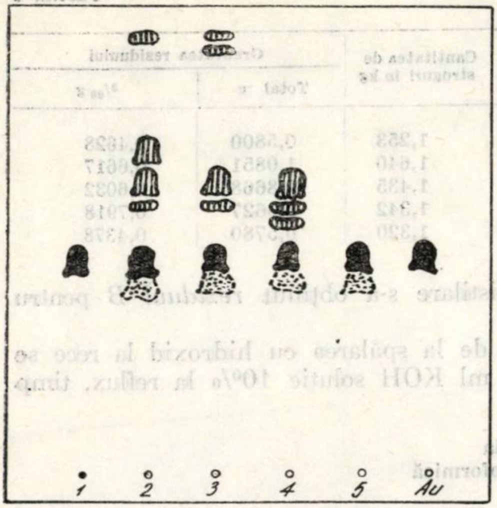


Fig. 2. — Cromatograma pe strat subțire a fracțiunii A

1 — Coarnă neagră ; 2 — Chasselas doré ; 3 — Panse precoce ; 4 — Coarnă albă ; 5 — Afuz-Ali ; An — Acid ursolic.

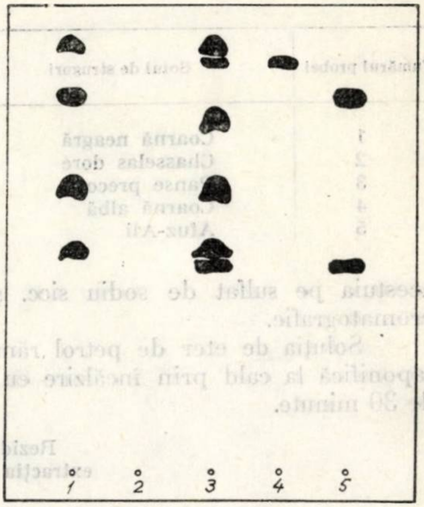


Fig. 3. — Cromatograma pe strat subțire pentru fracțiunea B

1 — Coarnă neagră ; 2 — Chasselas doré; 3 — Panse precoce ; 4 — Coarnă albă ; 5 — Afuz-Ali.

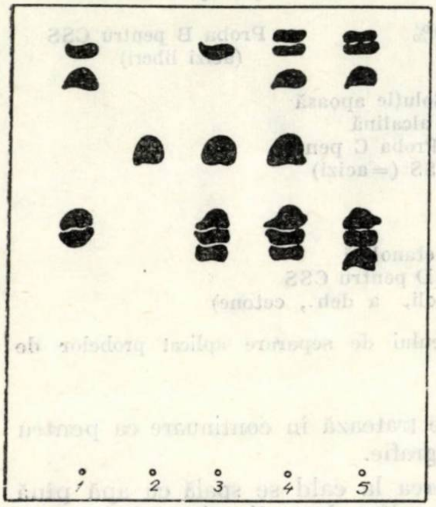


Fig. 4. — Cromatograma pe strat subțire a fracțiunii C

1 — Coarnă neagră ; 2 — Chasselas doré; 3 — Panse precoce ; 4 — Coarnă albă ; 5 — Afuz-Ali.

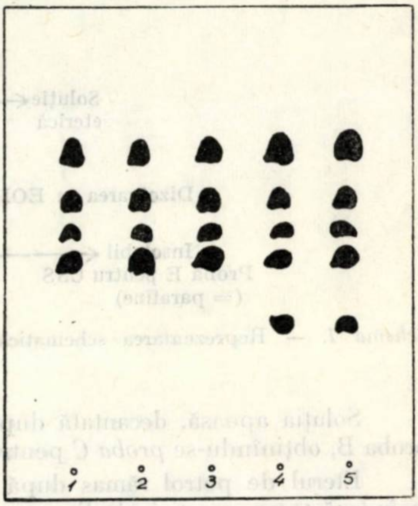


Fig. 5. — Cromatograma pe strat subțire pentru fracțiunea D

1 — Coarnă neagră ; 2 — Chasselas doré; 3 — Panse precoce ; 4 — Coarnă albă ; 5 — Afuz-Ali.

Probele A, C și D au fost aduse pe plăci sub forma unor soluții cloroformice, în timp ce probele B și E s-au aplicat în soluție etanolică.

Rezultatele acestor analize cromatografice sînt redate în fig. 2—6 ; sistemul de solvenți utilizat pentru developarea tuturor acestor cromatograme a fost format din : eter de petrol-eter etilic-acid acetic (70:30:1,5), revelarea făcîndu-se cu o soluție 5% bicromat de potasiu în acid sulfuric 20%.

Dintre fracțiunile obținute, mai interesantă ni s-a părut fracțiunea acizilor triterpenici, din care ne-am propus izolarea acidului ursolic sau a unui alt acid triterpenic pentaciclic din aceeași serie, care pare a fi însoțit de mici cantități de acid oleanolic.

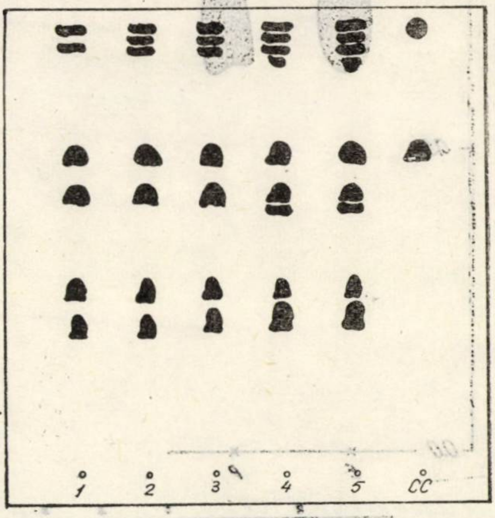


Fig. 6. — Cromatograma de strat subțire a fracțiunii E.
1 — Coarnă neagră ; 2 — Chasselas doré ; 3 — Panse precoce ; 4 — Coarnă albă ; 5 — Afuz-Ali ; cC — Ceară de Carnauba.

În scopul obținerii acidului ursolic în stare pură, am reunit cele cinci reziduuri notate A, le-am dizolvat în 30 ml cloroform, după care am precipitat acidul ursolic cu eter de petrol 200 ml, aducînd soluția la rece și lăsînd-o timp de 24 de ore în repaus, pentru separarea precipitatului.

După acest interval am esorat soluția de petrol-cloroform, precipitatul l-am reluat cu eter de petrol de trei ori (cîte 100 ml), după care am uscat substanța astfel obținută (5, 9).

Substanța a fost analizată prin spectru IR și cromatografic alături de substanță etalon, determinîndu-i-se și punctul de topire la Mikroheitztisch Boetius, stabilit a fi 262° (față de 285°C citat de 7).

Analiza cromatografică a relevat faptul că substanța obținută este din punct de vedere cromatografic pură (fig. 7). Spectrul însă, care prezintă în mod cert toate caracteristicile acidului ursolic, arată totuși, prin deplasarea ușoară a unor maxime caracteristice vibrațiilor de valență ale acestuia, o foarte redusă impurificare.

Concordanțele și diferențele maximelor caracteristice diferitelor vibrații de valență înregistrate pentru etalon și probă ale spectrelor IR sînt redate în tabelul II.

Fig. 8 redă spectrele IR ale acidului ursolic, substanță etalon și comparativ, a substanței izolate de noi din pruină.

În concluzie, cu toate diferențele arătate de spectrul IR și mai ales depresiunea punctului de topire, prin celelalte caractere pe care le prezintă substanța izolată de noi din pruină, considerăm totuși că este formată din acid ursolic. Modificările arătate, le punem pe seama unor impurități sub formă de urme pe care, în condițiile noastre de lucru, nu am reușit să le îndepărtăm. Rămîne ca în cercetările viitoare, insistînd asupra fracțiunii triterpenice a pruinei să demonstrăm existența certă a acidului ursolic ca și identitatea impurităților însoțitoare.

Tot atît de importantă este identitatea impurităților dar și cea a substanțelor indicate în fig. 1 a.

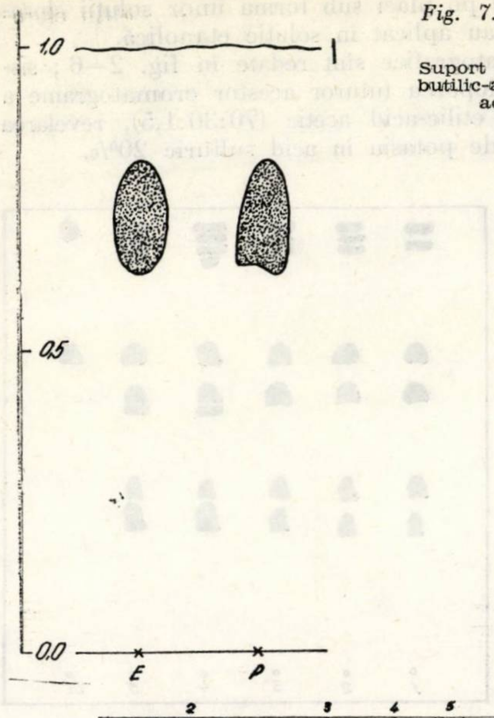


Fig. 7. — Cromatograma pe strat subțire pentru acidul ursolic

Suport : Silicagel 6 Merck, Sistem de solvenți : eter butilic-acetonă (7:3). Revelare : acid clorosulfonic — acid acetic (1:3). E = etalon ; P = probă

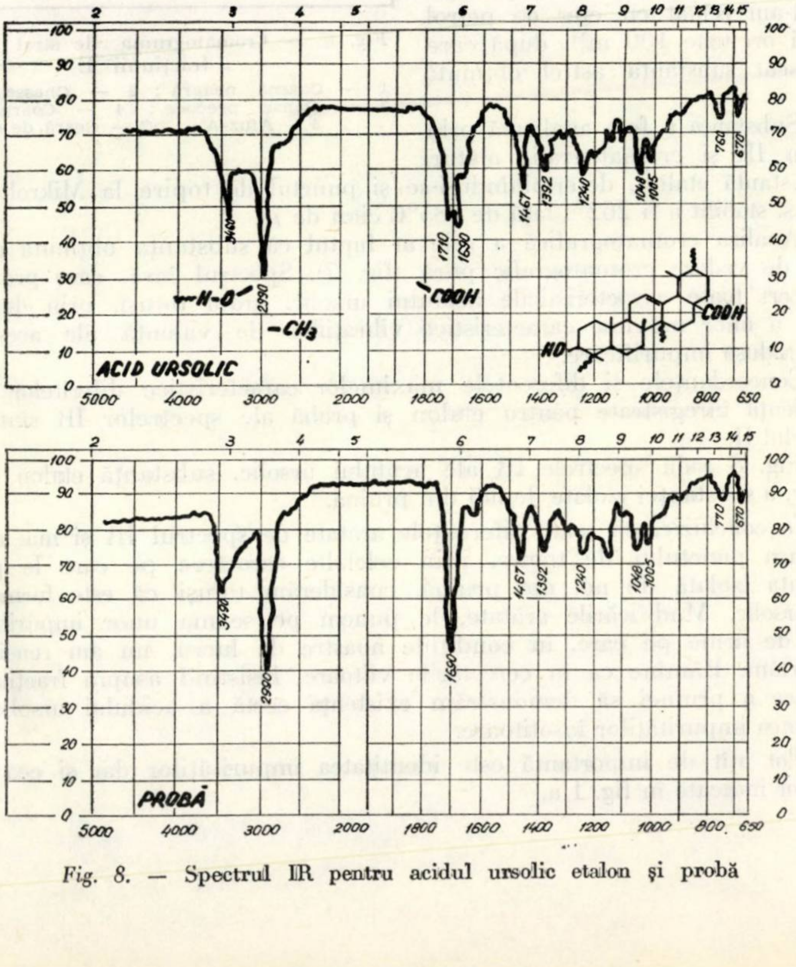


Fig. 8. — Spectrul IR pentru acidul ursolic etalon și probă

De altfel, compoziția chimică a stratului cuticular al fructelor este importantă nu numai pentru oenologie. În terapeutică sînt utilizate sub formă de droguri vegetale numeroase fructe a căror suprafață este acoperită cu un strat ceros, cuticular. Acest strat de protecție pentru fruct trebuie luat însă în considerație prin proprietățile sale, atunci cînd se pune problema prelu-

Tabelul II

Variația de valență caracteristică grupării	Maxim etalon	Maxim probă
H—O— cu legătură de H intramoleculară	3460 cm $^{-1}$	3490 cm $^{-1}$
— CH_3 în formă dimer	2990 cm $^{-1}$	2990 cm $^{-1}$
—COOH	1710 cm $^{-1}$	
	1690 cm $^{-1}$	1690 cm $^{-1}$
	1467 cm $^{-1}$	1467 cm $^{-1}$
	1392 cm $^{-1}$	1396 cm $^{-1}$
	1240 cm $^{-1}$	1240 cm $^{-1}$
	1048 cm $^{-1}$	1048 cm $^{-1}$
	1005 cm $^{-1}$	1005 cm $^{-1}$
	760 cm $^{-1}$	770 cm $^{-1}$
	670 cm $^{-1}$	670 cm $^{-1}$

crării sau administrării fructelor respective. Substanța pruinică joacă desigur un rol anumit la prelucrare sau administrare, atît prin influențele posibile datorită caracterelor chimice ale componentelor sale, cît și în facilitarea sau împiedicarea proceselor amintite datorită proprietăților fizice pe care le relevă.

Studii mai amănunțite în acest sens, ar trebui întreprinse pentru fiecare drog vegetal alcătuit din fructe acoperite cu un strat protector ceros.

Într-o lucrare recentă, unii dintre noi am raportat despre compoziția chimică a stratului protector de pe epiderma fructelor de *Hipophaë rhamnoides*, cînd am pus în evidență existența unui amestec de acid ursolic și oleanolic (5).

BIBLIOGRAFIE

1. DE BARY A. — *Bot. Zeitschr.*, 1871, 29.
2. BRECHOT P., CHAUVET J., MADELEINE CROSON, ROLAND I. — *Microbiol. Acad. Sci. (Paris)*, 1967.
3. CHAMBERA T. C., PASSINGHAM J. V. — *Austr. J. Biol. Sci.*, 1963, 16, 818.
4. DUDMAN W. F. — *J. Sci. Food. Agr.*, 1962, 13, 221.
5. GRIGORESCU E., LAZĂR M., CAȘCAVAL I. — Studiul substanțelor terpenoidice din fructele de Hippophaë rhamnoides L., Simpozionul de fitochimie, Varna, 1971.
6. IFTODE GH. — Teză de dizertație : Cercetări asupra rezistenței la desprindere a boabelor de pe pedicele, la presare, păstrare și la transport la soiurile de masă raionate în județele Iași și Vaslui, cu privire specială la Centrul Viticol Bucium-Iași, București, 1970.
7. NAKANISHI K. — Infrared Adsorbtion Spektroskopy, Izd. Myr. Moskow, 1965.
8. ORGELL W. H. — Teză de dizertație, Univ. of. Calif., Davis, California, 1954.
9. RADLER F. — *Bul. de l'OIV*, 1968, 41, 403.
10. ROCLOFSEN — *Acta Bot. Neerl.*, 1953, 1, 99.

Articol intrat în redacție la 15.VIII.1972.

Indicele de clasificare : 547.597:634.8.615.722.3:547.597

RESUMÉ

Gh. Iftode, Ursula Stănesco, E. Grigoresco — RECHERCHES EFFECTUÉES DANS LE DOMAINE DES TRITHERPÉNOÏDES. L'ISOLEMENT ET L'ÉTUDE DE LA PRUÏNE CONTENUE DANS LA CUTICULE DES GRAINS DE RAISIN

Dans le cadre des recherches entreprises dans notre laboratoire dans le domaine des composés de nature tritherpénique pentacyclique on a isolé à partir de la pruine des raisins une substance, qui a été analysée par la détermination du point de fusion, étude chromatographique et spectre IR.

Bien que la substance présente certaines déviations à partir des constantes connues pour l'acide ursolique, les auteurs considèrent que le produit isolé représente de l'acide ursolique impurifié avec des substances à structure rapprochée.

ZUSAMMENFASSUNG

Gh. Iftode, Ursula Stănescu, E. Grigorescu — FORSCHUNGEN IM GEBIETE DER TRITERPENOIDE. ISOLIERUNG UND UNTERSUCHUNG AUS DER TRAUBENSCHALEN

Im Rahmen der Forschungen unseres Labors über die triterpen-pentazyklischen Verbindungen wurde aus der Traubenschalle eine Substanz isoliert und durch Schmelzpunktbestimmung, chromatographische Untersuchung und IR-Spektrum analysiert.

Obwohl die Substanz einige Abweichungen von den für Ursolsäure kennzeichnenden Konstanten zeigt, meinen Verff. dass es sich um rohe Ursolsäure handelt, die durch Substanzen ähnlicher Struktur verunreinigt ist.

SUMMARY

Gh. Iftode, Ursula Stănescu, E. Grigorescu — STUDIES IN THE FIELD OF TRITERPENOIDS. ISOLATION AND STUDY OF THE PROTEIN CONTAINED IN THE CUTICLE OF GRAPES

In the frame of studies carried out in the author's laboratory in the field of compounds of triterpenic origin of the pentacyclic type a substance was isolated from the cuticle of grapes that was analized by determination of the melting point, by chromatography and the infra-red spectrum of which was also established. In spite of the fact that this substance shows some deviations from the already known constants of the ursolic acid the authors believe that the isolated product represents in fact the ursolic acid impurified by various other substances of similar structure.

РЕЗЮМЕ

Г. Ифтоде, Урсула Стэнеску, Е. Григореску—ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ТРИТЕРПЕНОИДОВ. ВЫДЕЛЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРУИНА СОДЕРЖАЩЕГОСЯ В КОЖУРЕ ВИНОГРАДНЫХ ЗЕРЕН

При осуществленных в лаборатории исследований в области производных пентациклических тритерпенов — авторам удалось выделить из содержащегося в кожуре виноградных зерен пруина вещество, в отношении которого были произведены соответствующие исследования (определение точки плавления, хроматографическое исследование и исследование инфракрасного спектра).

Несмотря на то, что в этом веществе были отмечены некоторые отклонения от констант установленных для урсоловой кислоты, авторы считают, что выделенный ими препарат представляет собой урсоловую кислоту, содержащую вещества, обладающие сходной структурой.

Contribuții la valorificarea cornului secarei indigen

IV. Studiul extracției totalului alcaloidic cu etanol

V. Mâșcov, Ecaterina Nichiforescu, Lellya Roșca, Constanța Rizescu, I. Velea

Lucrare efectuată la Fabrica de Medicamente „Biofarm" și I.C.C.F.

REZUMAT *S-a studiat dinamica de extracție a alcaloizilor de tip polipeptidic din cornul secarei, folosind ca solvent de extracție alcoolul etilic. S-au luat în considerare următorii parametri :*

a) gradul de măcinare al plantei
b) pH-ul de acidulare al plantei cu solventul de inhibiție
c) timpul de inhibiție al plantei
d) natura acidului
e) concentrația alcoolului etilic
f) timpul de extracție
g) raportul de solvent
h) numărul de extracții.

Pentru fiecare parametru s-au stabilit experimental valori optime care au condus în final la realizarea unui randament de extracție de 90—95% din alcaloizii dozați în plantă.

Din studiul efectuat rezultă că alcoolul etilic este mai adecvat extracției alcaloizilor, raportul plantă-solvent fiind de 1:1,75 în loc de 1:29 ca în cazul benzenului. De asemenea, randamentul de extracție, comparativ cu benzenul crește de la 80—85% la 90—95%.

Extracte	*Corn de secară*
Alcaloizi	*Alcohol acethylicus*

Într-o lucrare anterioară (3) s-a prezentat studiul extracției cu benzen a alcaloizilor de tip polipeptidic din cornul secarei. S-a stabilit că benzenul, deși este un solvent destul de selectiv, nu este întrutotul corespunzător, deoarece prezintă dezavantajul că acești alcaloizi, în special grupul ergotaminei, avînd un coeficient mic de solubilitate necesită folosirea unui volum mare de solvent pentru obținerea unui randament de extracție satisfăcător. Aplicînd metoda de extracție în contra-curent, după o schemă modificată de noi s-a reușit să se obțină un randament de extracție de 80—85% din alcaloizii dozați în plantă. Dacă materia primă mai conține și alcaloizi de tip alcanolamidic, aceștia rămîn cantitativ în plantă, ei nefiind solubili în benzen. Acest aspect conduce la o utilizare și valorificare incompletă a unei materii prime scumpe și valoroase precum și la pierderea unor cantități de alcaloizi cu importante proprietăți farmacodinamice.

Continuînd studiul extracției alcaloizilor din materialul vegetal, pentru valorificarea lui cît mai completă, ne-am propus să determinăm eficiența folosirii alcoolului etilic ca solvent de extracție.

În literatura consultată s-au găsit puține date cu privire la extracția cornului secarei cu alcool etilic. Astfel Brzezinski (1) folosește alcoolul etilic

de 95% acidulat cu 0,1% acid clorhidric în vederea obţinerii unui extract total sicc. nehigroscopic. P. Ionescu Stoian şi colab. (2) în studiul dinamicii extracţiei cu alcool etilic prin percolarea materialului vegetal arată că randamentul maxim de extracţie se obţine cu alcool etilic de 80% acidulat cu acid clorhidric. Wichlinski (4) extrage ergotamina cu alcool etilic de 30% acidulat cu 4% acid tartric iar Stein şi Schlinske (5) preconizează extracţia alcaloizilor cu alcooli inferiori în mediu acid. La aceste indicaţii se adaugă prescripţiile diferitelor farmacopei mai vechi pentru prepararea extractelor fluide din cornul secarei cu alcool de diferite concentraţii (7—12). Solubilitatea crescută a alcaloizilor cu nucleu lisergic în alcooli inferiori ne-au îndreptăţit să apreciem că extracţia materialului vegetal cu astfel de solvenţi, va conduce la randamente superioare extracţiei cu benzen. Faptul că aceşti solvenţi solubilizează tot atît de bine şi pigmenţii de tip antrachinonic, care însoţesc aceşti alcaloizi, a determinat efectuarea în prealabil a unui studiu asupra concentraţiei alcoolice şi pH-ul solventului. Într-adevăr, studiile experimentale au demonstrat că aceşti doi factori influenţează apreciabil asupra cantităţii de pigmenţi extraşi respectiv asupra culorii soluţiei extractive şi în final asupra aspectelor totalului alcaloidic. De aceea, pentru stabilirea solventului de extracţie, s-a urmărit simultan randamentul de extracţie şi culoarea soluţiei extractive. Solubilizarea alcaloizilor în solvent s-a urmărit prin dozarea spectro-colorimetrică a acestora cu reactivul Allport-Cocking, şi compoziţia amestecului de alcaloizi în soluţia extractivă prin cromatografia pe strat subţire (4).

Experienţele s-au făcut pe probe omogene, standardizate de materialul vegetal măcinat, extracţia efectuîndu-se în condiţii dinamice. S-au studiat factorii care determină difuziunea principiilor active în solvent cu scopul obţinerii de randamente maxime şi a unei soluţii extractive cît mai puţin colorată care să preteze la prelucrarea ei ulterioară cu minimum de degradare şi izomerizare a alcaloizilor.

Alegerea gradului de mărunţire a plantei s-a făcut concomitent cu stabilirea gradului alcoolic şi a concentraţiei în acid a solventului de extracţie. Un grad avansat asigură o suprafaţă mare de contact şi o bună solubilizare a alcaloizilor, în schimb, determină o scurgere defectuoasă a soluţiei extractive. Pentru corelarea acestor parametri s-au făcut amestecuri de pulveri cu grade de mărunţire şi proporţii diferite care s-au extras cu soluţii hidroalcoolice în concentraţie de la 20% la 95% în alcool, acidulate cu acid clorhidric de diferite normalităţi. S-a constatat că solubilitatea pigmenţilor variază, la aceeaşi normalitate, cu gradul alcoolic iar la un anumit grad, cu normalitatea.

Ca urmare a acestor experienţe s-a optat pentru alcool de 50% acidulat cu acid clorhidric 0,15 N. Scurgerea soluţiei extractive, folosind acest solvent, a fost satisfăcătoare în cazul prelucrării unei pulveri cu următoarea compoziţie de mărimi a particolelor: sita II — 25%, sita III — 38,4%, sita IV — 13,2%, sita V — 23,4% (determinate după FR VIII).

În paralel s-au efectuat experienţe de înlocuire a acidului clorhidric cu acidul tartric şi s-au constatat că solventul acidulat cu acid tartric furnizează soluţii extractive mai puţin colorate însă cu un conţinut mai mic de alcaloizi, fapt care a determinat folosirea acidului clorhidric ca agent de acidulare.

În continuare s-a urmărit influenţa timpului de extracţie, a raportului de solvent şi a numărului de tratamente asupra randamentului de extracţie a alcaloizilor din materialul vegetal şi rezultatele obţinute sînt prezentate în fig. 1—6.

Concentraţia de acid a solventului şi pH-ului soluţiei extractive înscrise în fig. 1, indică un consum mare de acid de către materialul vegetal. Din

aceeaşi figură se constată că randamentul cel mai bun s-a obţinut în cazul extracţiei cu soluţie 0,5% acid clorhidric şi că la concentraţii mai mari de 1,5% randamentul de solubilizare se plafonează.

Din fig. 2 rezultă că randamentul maxim de extracţie s-a obţinut cu soluţie 0,5 acid clorhidric în etanol de 60% fără însă a se atinge randamentul teoretic corespunzător raportului de solvent folosit (a = 1). Soluţia extractivă furnizată de acest solvent a fost mai colorată decît în cazul con-

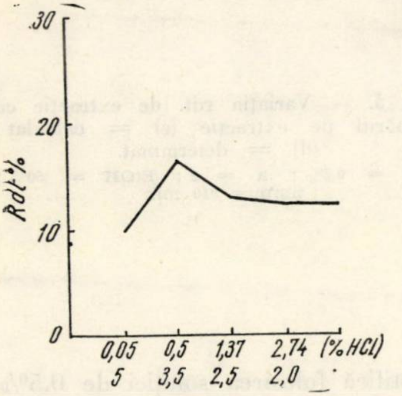


Fig. 1. — **Variaţia rdt. de extracţie cu concentraţia de acid.**
EtOH = 30% ; a = 1 ; timp = 90 min

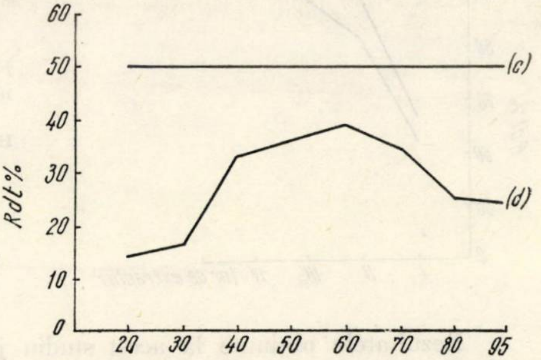


Fig. 2. — **Variaţia rdt. de extracţie cu gradul alcoolic (C) = calculat ; (d) = determinat.**
HCl = 0,5%, a = 1 ; timp = 90 min

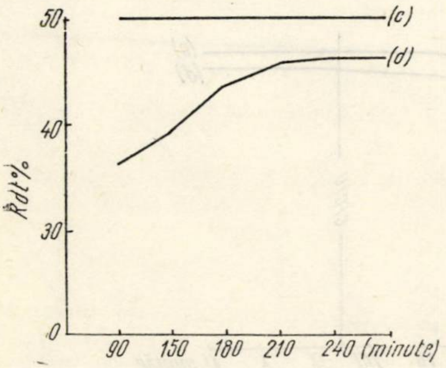


Fig. 3. — Variaţia rdt. de extracţie cu timpul (c) = calculat ; (d) = determinat.
HCl = 0,5% ; a = 1 ; EtOH = 50%

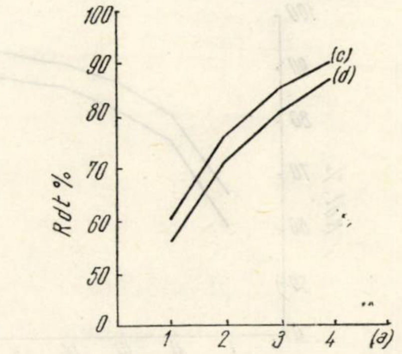


Fig. 4. — Variaţia rdt. de extracţie cu raport de solvent (a) ; (c) = calculat ; (d) = determinat.
HCl = 0,5% ; EtOH = 50% ; timp = 210 min

centraţiei de 50% alcool etilic, de aceea s-a urmărit, în continuare, dinamica de extracţie utilizînd alcool etilic de 50%.

Variind timpul de extracţie (fig. 3), se constată că imbibaţia plantei se face cu destulă dificultate astfel că pentru a se creşte randamentul de la 36% la 46% a fost necesar să se prelungească timpul de extracţie cu cca 2 ore.

Prin creşterea raportului de la 1 la 4 (fig. 4), randamentul realizat este cel teoretic, cu aproximativ 5%, la toate volumele de solvent folosite, fapt care a determinat alegerea raportului de solvent = 2.

Prin patru extracţii succesive a materialului vegetal cu raport de solvent = 2 (fig. 5) s-a obţinut un randament mediu de extracţie de 93% (90—95) faţă de 98,5% randamentul calculat.

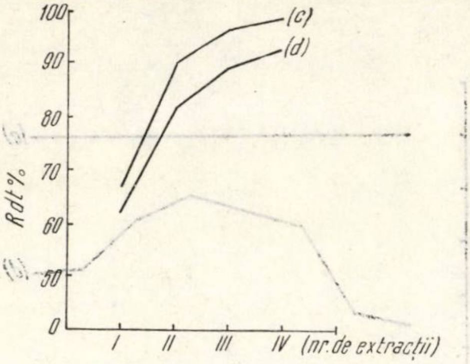


Fig. 5. — Variaţia rdt. de extracţie cu numărul de extracţie (c) = calculat; (d) = determinat. HCl = 0,5%; a = 2; EtOH = 50%; timp = 210 min

Rezultatele obţinute la acest studiu justifică folosirea soluţiei de 0,5% acid clorhidric în alcool etilic de 50% la extracţia alcaloizilor din cornul secarei. Pentru folosirea cît mai completă a capacităţii de solubilizare a solventului s-a făcut extracţia materialului vegetal în contra-curent pe două unităţi de extracţie, similar cu cel aplicat la extracţia cu benzen, în aşa fel

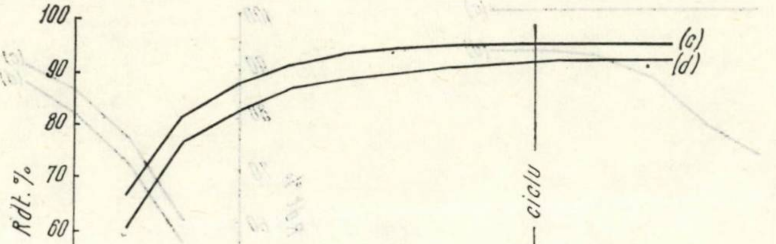


Fig. 6. — Variaţia rdt. de extracţie în contracurent (c) = calculat; (d) = determinat. EtOH = 50%; HCl = 0,5%; a = 2; timp = 210 min

Spectrul alcaloidic al soluţiei extractive alcoolice şi benzenice obţinut prin C.S.S. — A (fig. 7) şi prin C.S.S. — R (fig. 8).

încît fiecare vas să primească solvent de patru ori în opt ore obţinîndu-se la fiecare patru ore cîte un extract (fig. 6). În aceste condiţii, bateria livrează extract chiar din vasul nr. 1, iar începînd cu vasul nr. 9 se obţin extracte cu o concentraţie în alcaloizi practic constantă şi egală cu un randament mediu de 93% din alcaloizii dozaţi în plantă.

Avînd în vedere că polaritatea solventului ar putea să izomerizeze alcaloizii în timpul extracției sau prelucrării ulterioare a soluției extractive s-a urmărit prin cromatografia pe strat subțire spectrul alcaloidic al soluției extractive alcoolice comparativ cu cea a soluției extractive benzenice. Experiențele s-au efectuat pe probe paralele de cîte 10 g material vegetal, care s-au extras cu soluție 0,5% acid clorhidric în alcool etilic 50%, respectiv cu benzen după prealabila alcalinizare a plantei. Timpul de contact dintre plantă și solvent a fost de opt ore pentru a fi cît mai aproape de condițiile de extracție din baterie. Controlul calitativ s-a făcut prin cromatografia directă a soluției extractive benzenice iar cel al soluției alcoolice după prealabila alcalinizare și extracție cu eter etilic. Pe ambele soluții extractive, în același mod s-au urmărit eventualele modificări ale spectrului alcaloidic în timpul concentrării lor la presiunea de 15—18 mm Hg și la temperatura în baie de 50°—60° (fig. 7—8).

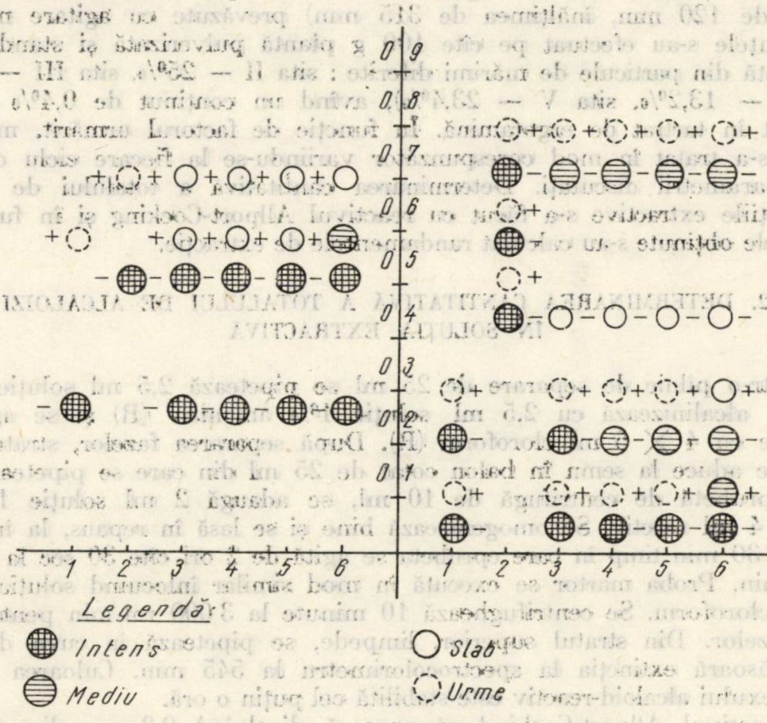


Fig. 7 Fig. 8

Fig. 7. — 1. Etm (—, +) : hRf = 27,0—58,2 ; 2. Ext (—, +) : hRf = 51,1—70,0.
Fig. 8. — 1. Etm (—, +) ; Esn (—, +) : hRf = 4,7—11,0 ; 21,5—31,0 ; 2. Crs (—, +) ; Crn (—, +) ; Crp (—, +) : hRf = 44,3—51,8 ; 57,6—64,5 ; 71,0—79,2.
Fig. 7—8. 3. Soluție extractivă alcoolică. 4. Soluție extractivă alcoolică concentrată. 5. Soluție extractivă benzenică. 6. Soluție extractivă benzenică concentrată.

Prin cromatografie de absorbție pe strat subțire (fig. 7), s-a pus în evidență că atît soluția extractivă alcoolică cît și cea benzenică conțin ergotamină și ergotoxină însoțite de cantități mici de izomerii dextrogici. În același sistem se observă că prin concentrare spectrul alcaloidic din soluția alcoolică nu suferă modificări decelabile în timp ce în soluția extractivă benzenică ergotamina se izomerizează sensibil în ergotaminină.

Prin cromatografia de repartiţie pe strat subţire (fig. 8), grupul ergotoxinic şi ergotaminic se separă în componentele lor punîndu-se în evidenţă şi diastereoizomerii lor. Soluţiile extractive cromatografiate în acest sistem au arătat că, indiferent de solventul folosit, totalul alcaloidic este reprezentat de ergotamină, ergosină, ergocristină şi ergocriptină însoţiţi de cantităţi mici de izomeri ; de asemenea, acest sistem a evidenţiat că prin concentrare, alcaloizii se izomerizează mai mult în soluţia benzenică decît în soluţia etanolică. Se poate aprecia din cromatogramă, că ergotamina izomerizează mai uşor decît ergozina.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

1. PREPARAREA SOLUŢIILOR EXTRACTIVE

Extracţia materialului vegetal s-a făcut în percolatoare de sticlă (diametrul de 120 mm, înălţimea de 315 mm) prevăzute cu agitare mecanică. Experienţele s-au efectuat pe cîte 100 g plantă pulverizată şi standardizată, constituită din particule de mărimi diferite : sita II — 25%, sita III — 38,4%, sita IV — 13,2%, sita V — 23,4%), avînd un conţinut de 0,4% alcaloizi exprimat în tartrat de ergotamină. În funcţie de factorul urmărit, materialul vegetal s-a tratat în mod corespunzător variindu-se la fiecare ciclu de experienţe parametrii discutaţi. Determinarea cantitativă a totalului de alcaloizi din soluţiile extractive s-a făcut cu reactivul Allport-Cocking şi în funcţie de rezultatele obţinute s-au calculat randamentele de extracţie.

2. DETERMINAREA CANTITATIVĂ A TOTALULUI DE ALCALOIZI ÎN SOLUŢIA EXTRACTIVĂ

Într-o pîlnie de separare de 25 ml se pipetează 2,5 ml soluţie extractivă, se alcalinizează cu 2,5 ml soluţie 1% amoniac (R) şi se agită cîte 5 minute cu 4 $\times$ 5 ml cloroform (R). După separarea fazelor, stratul cloroformic se aduce la semn în balon cotat de 25 ml din care se pipetează 1 ml într-o eprubetă de centrifugă de 10 ml, se adaugă 2 ml soluţie 1% acid tartic şi 4 ml reactiv. Se omogenizează bine şi se lasă în repaus, la întuneric, timp de 30 min timp în care eprubeta se agită de 2 ori cîte 30 sec la interval de 15 min. Proba martor se execută în mod similar înlocuind soluţia extractivă cu cloroform. Se centrifughează 10 minute la 3 000 rot/min pentru separarea fazelor. Din stratul superior, limpede, se pipetează în cuva de 1 cm şi se măsoară extincţia la spectrocolorimetru la 545 mm. Culoarea albastră a complexului alcaloid-reactiv este stabilită cel puţin o oră.

Reactivul Allport-Cockind se prepară dizolvînd 0,2 g p.dimetilaminobenzaldehidă (Merck) în amestec răcit cu 67 ml acid sulfuric concentrat (D = 1,84) (R) şi 33 ml apă distilată. După solubilizare se adaugă 0,15 ml soluţie 10% clorură ferică ($FeCl_3.6H_2O$). Reactivul se poate întrebuinţa după 48 de ore, timp de 15 zile. Se păstrează ferit de lumină. Culoarea reactivului este slab gălbuie. Dacă reactivul prezintă o culoare gălbuie cu nuanţă spre roz, acesta nu se poate utiliza.

3. STABILIREA CURBEI ETALON

Într-un balon cotat de 100 ml se dizolvă 0,01% tartrat de ergotamină în soluţie 1% acid tartric (R). În 5 pîlnii de separare de 25 ml se pipetează : 0,2 ; 0,4 ; 0,6 ; 0,8 ; 1,0 ml soluţie de tartrat de ergotamină şi se aduc la volum de 2 ml cu soluţie 1% amoniac (R). În fiecare pîlnie se măsoară

2 ml cloroform şi se agită 5 minute. Stratul cloroformic se aduce cantitativ în eprubetă de centrifugă de 10 ml, se adaugă 2 ml soluţie 1% acid tartric şi 4 ml reactiv Allport-Cocking, se omogenizează de 2 ori timp de 30 sec. la interval de 15 min după care se centrifughează 10 min la 3 000 rot/min. Din stratul superior limpede, se pipetează în cuva de 1 cm şi se citeşte extracţia la spectro-colorimetru la 545 nm (absorbţie maximă).

Observaţie : în toate cazurile reactivul se adaugă încet (în cca 5 minute), eprubeta fiind ţinută într-un pahar cu apă rece şi se agită adeseori, pentru omogenizare.

4. DETERMINAREA CALITATIVĂ A ALCALOIZILOR DIN SOLUŢIA EXTRACTIVĂ PRIN CROMATOGRAFIA PE STRAT SUBŢIRE

a) *Pregătirea soluţiei pentru cromatografie*

Soluţia extractivă acidă : 10 g material vegetal se extrag prin agitare cu 90 ml alcool de 50% acidulat cu 0,5% acid clorhidric timp de 8 ore într-un flacon de 250 ml cu dop rodat, după care se filtrează prin filtru de pînză pe pîlnie Büchner la vid sau mai bine se centrifughează. Se obţin cca 70 ml soluţie extractivă opalescentă care se refiltrează cu adaus de celită 3%. Din soluţia limpede se pipetează 0,7 ml (= 0,1 g plantă) într-o pîlnie de separare, se adaugă 0,3 ml soluţie 1% amoniac şi 1,5 ml eter etilic. Se agită 5 minute şi se scurge 1 ml soluţie extractivă eterică într-o eprubetă cu dop. 0,1 ml soluţie eterică este echivalentă cu cca 40 micrograme alcaloizi totali.

Soluţie extractivă acidă concentrată : 70 ml soluţie se concentrează la 30 ml (timp de concentrare cca 20 min). 0,3 ml soluţie concentrată se diluează cu 0,4 ml apă distilată, se adaugă 0,3 ml soluţie 1% amoniac şi 1,5 ml eter etilic şi se agită 5 minute. Se scurge 1 ml soluţie extractivă eterică într-o eprubetă cu dop. 0,1 ml soluţie eterică este echivalentă cu cca 40 micrograme alcaloizi totali.

Soluţia extractivă benzenică : 10 g material vegetal se umectează cu 4 ml soluţie apoasă alcalină (5% bicarbonat de sodiu şi 0,5% carbonat de sodiu) se lasă în contact 90 min apoi se aduc într-un flacon cu dop rodat de 500 ml şi se agită 8 ore cu 300 ml benzen. Soluţia benzenică se separă de plantă prin scurgere, planta se spală cu 20 ml benzen şi se completează volumul la 300 ml. 0,3 ml soluţie benzenică este echivalentă cu cca 40 micrograme alcaloizi totali.

Soluţia extractivă benzenică concentrată : 300 ml soluţie benzenică se concentrează la 30 ml (timp de concentrare cca 20 min). 0,3 ml soluţie se diluează cu 0,7 ml benzen. 0,1 ml soluţie benzenică este echivalentă cu cca 40 micrograme alcaloizi totali.

Soluţiile etalon de tartrat de ergotamină, tartrat de ergosină şi etansulfonat de ergotoxină se prepară prin solubilizarea substanţelor în cloroform alcalinizat cu 0,1% dietilamină, la concentraţii similare cu cele ale soluţiilor de analizat.

b) *Cromatografia de adsorbţie* (C.S.S. — A)

Materiale : Silicagel G Merck neutru pentru C.S.S.
Soluţie 0,1% hidroxid de sodiu (R)
Solvent de irigare : tetrahidroforan-toluen (4:1) (v/v)
Plăci de sticlă 90 × 120 mm
Dispozitive pentru întins suspensia de silicagel

Modul de lucru : 10 g silicagel G se omogenizează cu 20 ml soluţie 0,1% hidroxid de sodiu şi suspensia se întinde pe 4 plăci de sticlă, grosimea stratului : 0,25 mm. Se zvîntă la aer 40—45 min apoi se activează în etuvă o oră la 120°. Plăcile se păstrează în exsicator pe clorură de calciu sicc. Din extractele de la punctul a se spotulează un volum corespunzător la cca 40 micrograme alcaloizi alături de soluţiile etalon în aceiaşi concentraţie. Se introduce placa în vasul de cromatografie saturat în prealabil cu vaporii solventului de irigare şi se lasă pentru developare timp de cca 20 min. Distanţa parcursă de faza mobilă : cca 10 cm. După irigare placa se usucă la temperatura camerei sub nişă şi spoturile se identifică la lumina U.V.

c) *Cromatografia de repartiţie* (C.S.S. — R)

Material : Silicagel G Merck neutru pentru C.S.S.

Faza staţionară : formamidă — etanol absolut (4:7,5) (v/v)

Faza mobilă : benzen — ciclohexan — dietilamină (5:2:0,01) (v/v)

Modul de lucru : 5 g silicagel G activat o oră la 120° se omogenizează cu 11,5 ml amestec de formamidă — etanol absolut şi se întinde pe 2 plăci de sticlă, grosimea stratului 0,25 mm. Se zvîntă la aer 15 min, apoi se activează la 60° $\pm$ 2°. Este de preferat ca plăcile să fie proaspăt preparate şi utilizate imediat. Din extractele de la punctul a se spotulează un volum corespunzător la 4 micrograme alcaloizi alături de soluţiile de referinţă în aceeaşi concentraţie. Se introduce placa în vasul de cromatografie saturat în prealabil cu vaporii solventului de irigare şi se lasă pentru developare timp de 45 min. Distanţa parcursă de faza mobilă, cca 10 cm. După irigare placa se usucă la temperatura camerei, sub nişă şi spoturile se identifică la lumină U.V.

Observaţie : în vasul de cromatografie prevăzut cu capac etanş se introduce o fişie de hîrtie de filtru (120 $\times$ 200 mm) pentru saturarea rapidă a atmosferei cu vaporii fazei mobile.

CONCLUZII

1. S-a studiat dinamica de extracţie a alcaloizilor din cornul secarei de tip polipeptidic, cu alcool etilic.

2. S-au urmărit factorii, care influenţează procesul de extracţie, stabilindu-se gradul de măcinare al plantei, concentraţia solventului de extracţie în alcool etilic şi acid clorhidric, timp de extracţie, raportat de solvent, numărul de extracţii.

3. S-a observat că solubilitatea pigmenţilor variază în funcţie de gradul alcoolic şi concentraţia în acid a solventului.

4. Randamentele optime s-au obţinut prin extracţia alcaloizilor cu soluţie 0,5% acid clorhidric în alcool etilic de 50%.

5. S-a stabilit că, în condiţiile noastre de lucru, alcaloizii în soluţia extractivă alcoolică nu prezintă o intensificare a izomerizării în timp ce în soluţia extractivă benzenică alcaloizii se izomerizează în mod evident în special alcaloizii din grupa ergotaminei.

6. S-a pus în evidenţă că ergotamina este mai sensibilă la şocurile termice decît ergosina.

BIBLIOGRAFIE

1. BRZEZINSKI S., NAJMANOVICZ F. — *Farm. Polska.*, 1957, 13, 68 ; C.A. 1958, 52, 4107.
2. IONESCU STOIAN P., BAN PETRA, SAVOPOL E., DINICĂ DORINA, GEORGESCU ELENA — *Farmacia (Buc.)*, 1965, 13, 197.
3. MÂŞCOV V., ROŞCA LELLYA — *Farmacia (Buc.)*, sub tipar (Nota II).
4. MÂŞCOV V., ROŞCA LELLYA — *Farmacia (Buc.)*, sub tipar (Nota III).
5. STEIN A., SCHINSKE H. — *Pat. Ger. (Est)*, 10059/1955 ; C.A. 1958, 52, 149871.
6. WICHLINSKI L. — *Diss. Pharm.*, 1962, 14, 58 ; C.A. 1962, 57, 86551.
7. * * * Farmacopeea Belgiană Ed. V.
8. * * * Farmacopeea Cehoslovacă, Ed. II.
9. * * * Farmacopeea Polonă, Ed. III.
10. * * * Farmacopeea Română, Ed. VII.
11. * * * Farmacopeea Sovietică, Ed. VIII (supl.).
12. * * * Farmacopeea Ungară, Ed. V.

Indicele de clasificare : 615.711.71

RÉSUMÉ

V. Mâşcov, Ecaterina Nichiforesco, Lellya Roşca, Constanţa Rizesco, I. Velea — CONTRIBUTIONS POUR LA MISE EN VALEUR DE L'ERGOT DE SEIGLE INDIGÈNE. IV. L'ÉTUDE DE L'EXTRACTION DU TOTAL ALACALOÏDIQUE À L'ÉTHANOL

On a étudié la dynamique d'extraction des alcaloïdes de type polypeptidique à partir de l'ergot de seigle, en utilisant comme solvant d'extraction l'éthanol. On a tenu compte des paramètres suivants :

a) le degré de mouture de la plante
b) le pH d'acidulation de la plante avec le solvant d'inhibition
c) le temps d'inhibition de la plante
d) la nature de l'acide
e) la concentration de l'éthanol
f) le temps d'extraction
g) le rapport du solvant
h) le nombre d'extractions.

Pour chaque paramètre on a établi par voie expérimentale les valeurs optimum qui ont conduit finalement à la réalisation d'un rendement d'extraction de 90—95% des alcaloïdes dosés dans la plante.

Il résulte de l'étude effectuée que l'éthanol est plus adéquat à l'extraction des alcaloïdes, le rapport plante — solvant étant de 1:1.75 au lieu de 1:29 comme dans le cas du benzène. Il en est de même du rendement d'extraction, qui, par rapport au benzène, croît de 80—85% jusqu'à 90—95%.

ZUSAMMENFASSUNG

V. Mâşcov, Ecaterina Nichiforescu, Lellya Roşca, Constanţa Rizescu, I. Velea — BEITRÄGE ZUR VERWERTUNG DES EINHEIMISCHEN MUTTERKORNES. IV. STUDIUM DER GESAMTEN ALKALOIDEXTRAKTION DUCH ÄTHANOL

Man untersuchte die Dynamik der Extraktion von Alkaloiden polypeptidischen Typs aus dem Mutterkorn, wobei man Äthylalkohol als Lösungsmittel zur Extraktion benützte. Folgende Parameter wurden berücksichtigt :

a) Zermahlungsgrad der Pflanze
b) pH der Säuerung der Pflanze durch den Solventen zur Unterdrückung

c) Inhibitionszeit der Pflanze
d) Natur der Säure
e) Konzentration des Äthylalkohols
f) Extraktionszeit
g) Verhältnis des Solventen
h) Anzahl der Extraktion.

Für jeden Parameter bestimmte man experimentell die optimalsten Werte, welche zum Schluss zu einer Extraktionsleistung von 90–95% der in der Pflanze dosierten Alkaloide führten.

Aus der Untersuchung geht hervor, dass Äthylalkohol für die Alkaloidextraktion am besten ist, wenn das Verhältnis Pflanze-Solvent 1 : 1,75 statt 1 : 29 wie beim Benzen ist. Die Extraktionsleistung steigt im Vergleich zum Benzen gleichfalls von 80–85% auf 90–95%.

SUMMARY

V. Mâşcov, Ecaterina Nichiforescu, Lellya Roşca, Constanţa Rizescu, I. Velea — CONTRIBUTIONS TO THE VALORIFICATION OF SECALIS CORNUTA FROM ROMANIA. NOTE IV. THE STUDY OF THE EXTRACTION OF THE TOTAL ALKALOIDS WITH ETHANOL

The dynamics of the extraction of alkaloids was investigated from Secalis cornuta, with the aid of ethyl alcohol. The following parameters were considered : a) the degree of trituration of the plant ; b) the acidulation pH of the plant with the inhibition solvent ; c) the time of inhibition of the plant ; d) the nature of the acid ; e) the concentration of the ethyl alcohol ; f) the duration of the extraction ; g) the ratio of the solvent ; h) the number of extractions. For each parameter the optimal values were established experimentally that have led to the obtention of an extraction yield of 90–95% of the alkaloids that have been determined in the plant. In the study is also stressed the role of ethyl alcohol that appears to be the most adequate solvent for the extraction of alkaloids, the ratio plant/solvent being of 1:1,75 instead of 1:29 as is the case with benzene. Also the yield of the extraction is increased from 80–85% (with benzene) to 90–95% (with ethyl alcohol).

РЕЗЮМЕ

В. Мышков, Екатерина Никифореску, Леллия Рошка, Констанца Ризеску, И. Веля — — К ВОПРОСУ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАТОЧНЫХ РОЖКОВ МЕСТОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ. СООБЩЕНИЕ IV. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ОБЩЕЙ ВЫТЯЖКИ АЛКАЛОИДОВ ПРИ ПОМОЩИ ЭТИЛОВОГО СПИРТА

Авторы в динамике производили исследования по вопросу вытяжки полипептидного типа алкалоидов из маточных рожков, применяя в качестве растворителя этиловый алкоголь. Учитывались следующие параметры:

а) степень размельчения растения
б) pH кислотности растения обусловленной тормозящим растворителем
в) период торможения растения
г) природа кислоты
д) концентрация этиолового спирта
е) период вытяжки
ж) отношения между препаратом и между растворителем
з) число вытяжек.

В отношении каждого параметра экспериментально были установлены оптимальные значения, обусловившие наибольший выход вытяжки равный 90—95 % алкалоидов, установленных в растении.

Из осуществленных исследований можно видеть, что этиловый алкоголь наиболее подходит для вытяжки алкалоидов и что отношение растение-растворитель равно 1:1,77 вместо 1:29 как в случаях бензена.

Точно так же, полученный при вытяжке выход, по сравнению с бензеном, повышается от 80—85 % до 90—95 %.

DIN ACTIVITATEA U.S.S.M.

FILIALA ARAD

Şedinţa din 30.IV.1973

1. Farm. *I. Ciobanu* — „Suspensii — emulsii".
2. Farm. *C. Buttinger* — „Soluţii extractive în oglinda literaturii moderne".
3. Farm. *Streza S.* — „Medicamente folosite în practica curentă cu efecte care determină reacţii adverse intra-anestezice".

FILIALA BRAŞOV

Şedinţa din 21.II.1973

1. Farm. *Octavia Bratosin* — „Unguente cu antibiotice".
2. Farm. *V. Nicolaescu* — „Medicamente noi care vor apare în cursul anului 1973".

Şedinţa din 14.III.1973

1. Farm. *Victoria Constantinescu*, asist. *Maria Colţănel* — „Consideraţii privind calitatea medicamentelor difuzate în unităţile farmaceutice ale O.F. Braşov în anul 1972".
2. Farm. *M. Suhăreanu* — „Dezvoltarea farmaciei în prima jumătate a secolului al XIX-lea".

FILIALA CLUJ

Şedinţa din 1.II.1973

1. Prof. dr. docent *I. Manta* — „Zilele farmaceutice internaţionale seria XXII" (Paris, 1972) (referat).
2. *R. Mocan, Gh. Grovu, Doina Tiplea, F. Deak, E. Pop, M. Eremie* — „Contribuţii la consumul de medicamente — antibiotice — privind — Dinamica consumului pe teritoriul O.F. Cluj ; Studiul comparativ al consumului de antibiotice la clinici de chirurgie infantilă adulţi, urologie şi ginecologie ;
— Studiul consumului de antibiotice într-o farmacie cu specific ambulator-pediatric.
3. *Răuţă Nadejda, Surtea Elena, Popescu Aurora, Pop Maria, Szekernyes Eva, Polinicencu Maria* — „Avantajele determinării concentraţiei soluţiilor prin metoda refractometrică".

Şedinţa din 1.III.1973

1. Prof. dr. doc. *Gh. Ciogolea* — „René Fabre, un mare farmacist şi prieten al nostru".
2. *Lucia Grecu*, conf. *Viorica Cucu* — „Saponinele din *Primula officinalis* şi *Primula eletior*".

3. *Lucia Grecu*, conf. *Viorica Cucu*, conf. *C. Mărgineanu*, conf. *C. Pîrvu* — „Acțiunea biologică a saponinelor din *Primula ap.* asupra microorganismelor".

4. *Otilia Bugnariu* — „Cercetarea cedării *in vitro* a glicozidelor cardiotonice din supozitoarele de digitală (Nota V-a)".

Ședința din 30.III.1973

1. *S. Pop, V. Aruștei, Aurelia Mărie, Michaela Pintea* — „Acțiunea unor produși de sinteză din grupa hidrazidelor asupra algei *Scenedesmus acutus*".

2. *L. Safta, B. Cuparencu, J. Horak* — Acțiunea analgezică a unor nitrați de steroizi".

3. *V. Cșuták, B. Cuparencu* — „Acțiunea antiinflamatorie a nitraților de steroizi androgeni asupra inflamației experimentale prin granulomul de vată".

4. *T. Bîrzu, B. Cuparencu* — „Testarea unor nitrați de steroizi pe testul Rudaši".

5. *Vl. Sandor, B. Cuparencu* — „Influența unor amine simpatomimetice asupra ulcerului rezerpinic".

FILIALA CONSTANȚA

Ședința din 29.I.1973

1. Farm. *Cornelia Burlacu* — „Medicamente antituberculoase".

2. Farm. *Maria Nasta*, farm. *Vanda Perifan* — „Fenomene secundare ale medicației antituberculoase".

Ședința din 28.II.1973

1. Farm. *Maria Grigore* — „Farmacovigilența".

2. Farm. *Luiza Trofimov* — „Reacții adverse la medicația antiseptică intestinală".

3. Farm. *Virginia Ghizarie* — „Baze moderne folosite la prepararea unguentelor protectoare".

Ședința din 30.III.1973

1. Farm. *Nicolau Dumitru* — „Particule străine și impurități în medicamentele de uz parenteral".

2. Farm. *Cornelia Stoica* — „Studiul farmacodinamic al unor noi compuși, derivați de benzil-piperazină".

3. Farm. *Asan Urcher* — „Determinarea vanilinei din băuturi și alimente".

FILIALA MUREȘ

Ședința din 25.I.1973

1. *Constantin Nistor, Zenadia Cojocaru, Claudia Szantho, Maria Abraham, Aurel Munteanu, Peter Herbeth* — „Aplicarea biotestului comparat în evidențierea proprietăților mitodepresoare ale unor compuși sintetizați la disciplina de Chimie Farmaceutică — Fac. de Farmacie I.M.F. Tg. Mureș".

2. *Zenadia Cojocaru, Claudia Szantho, C. Nistor* — „Cercetări în seria unor heterocicli pentagonali cu azot. Nota VIII. Obținerea unor 2-p-metoxifenil-5,2-1,3,4-oxidiazoli cu activitate citostatică potențială".

3. *Zenadia Cojocaru, C. Nistor, Claudia Szantho* — „Cercetări în seria unor heterocicli pentagonali cu azot. Nota IX. Studiul efectului mitodepresiv al unor 2-p-metoxi-

fenil-5-R-1,3,4 oxadiazoli, comparativ cu produşii lor intermediari (N-acil-N'-p-metoxibenzoil-hidrazine şi p-metoxibenzhidrazida) şi cu o serie de medicamente anticanceroase".

4. *Zenadia Cojocaru, Claudia Szantho, A. Munteanu, Aurelia Gheţi, C. Nistor* — „Cercetări în seria unor heterocicli pentagonali cu azot. Nota XVI. 5-R-4-fenil-3-mercapto-1,3,4-trizoli şi derivaţi, cu acţiune biologică potenţială".

5. *A. Gyresia* — „Identificarea şi separarea cromatografică a alcaloizilor cu nucleu chinolinic din Cortex Chinae şi preparate galenice oficinale în Farmacopeea Română, ediţia a VIII-a".

Şedinţa din 22.II.1973

1. *L. Adam*, dr. *Eva Szantho*, dr. *L. Domoko* — „Compatibilitatea unor antibiotice cu geleuri sintetice şi semisintetice".

2. Dr. *Eva Szantho*, dr. *L. Adam*, dr. *L. Domokos* — „Aplicarea cromatografiei în strat subţire pentru controlul stabilităţii unor antibiotice preparate dermice".

RECENZII

PHARMAZEUTISCHE TECHNOLOGIE. LEHRBUCH FUR PHARMAZIE-INGINEURE (TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ. MANUAL PENTRU INGINERIE FARMACEUTICĂ)

Ediţia a II-a, 330 pag., 95 fig., 40 tabele, PVC, Veb Verlag Volk und Gesundheit. Berlin, 1972

Sub semnătura mai multor autori şi în redacţia farmaciştilor Alfred Därr şi dr. Wolfgang Enge a apărut manualul de tehnologie farmaceutică pentru şcoala de farmacişti-ingineri din Leipzig. Cartea cuprinde 20 de capitole, care se referă la forme farmaceutice preparate în industrie.

Primul capitol cuprinde o parte generală incluzînd probleme de raţionalizare în tehnologia farmaceutică, indicaţii la fabricarea medicamentelor, precum şi o serie de definiţii privind operaţiunile incluse în capitolele următoare.

La „Pulveri" se insistă asupra unor calităţi ale acestora, mărunţirea manuală şi mecanică, determinarea mărimii particulelor, pulveri speciale.

În capitolul „Pilule" sînt descrise metodele de obţinere, materiale auxiliare, excipienţi, comportarea în sucul gastric şi determinarea după DAB 7. În continuare se insistă asupra capsulelor amilacee, gelatinoase, operculate şi microcapsule, determinarea liberării substanţelor active şi probele cerute de către Farmacopeea germană.

Într-un singur capitol (5) sînt cuprinse formele : supozitoare, globule vaginale şi bacilii, subliniindu-se importanţa terapeutică a acestora, baze şi materiale auxiliare pentru prepararea lor, liberarea medicamentului şi probele de control indicate de DAB 7.

Un număr de 6 capitole cuprind formele farmaceutice lichide : soluţii, suspensii, uleiuri medicamentoase, soluţii injectabile şi perfuzabile, colire şi emulsii. Se insistă asupra solvenţilor, a solubilităţii, a pH-ului soluţiilor obţinute. Aceeaşi importanţă este acordată soluţiilor coloidale, miceliilor, gelurilor, suspensiilor şi aerosolilor (spray-uri). La soluţiile injectabile, în afara modului de preparare se acordă atenţie calculului izotoniei, a soluţiilor de electroliţi şi evidenţierea prezenţei substanţelor pirogene ; înlocuitori de plasmă, sterilizarea soluţiilor injectabile şi infuzabile cît şi controlul acestora.

Emulsiile sînt descrise ca sisteme disperse, mecanismul de obţinere, stabilitate şi rolul emulgatorilor de diverse tipuri, preparare, tehnici auxiliare şi valoarea HLB. Sînt incluse emulsii şi linimente prevăzute de DAB 7.

În capitolul „Colire" (picături de ochi) sînt indicate modurile de preparare, izotonizarea şi tamponare a preparatelor apoase, suspensii, soluţii uleioase şi descrierea agenţilor conservanţi.

Premergător soluţiilor injectabile şi colirelor se situează în manual, sterilizarea, insistîndu-se asupra procedeelor prin căldură şi aburi, tindalizarea, filtrarea pentru liberarea de bacterii, preparări aseptice, încheindu-se cu sterilizarea chimică şi prin radiaţii ionizante.

Unul dintre capitole (9) se preocupă de extracţia din plante ; materiale, metode şi lichide folosite pentru extracţie (turboextracţia, percolarea) şi preparate prevăzute de DAB 7 : extracte fluide şi uscate, tincturi, precum şi determinarea calităţii extractelor.

Dintre formele farmaceutice solide şi semisolide, destinate uzului extern sînt descrise săpunurile (medicinal, de potasiu, *spiritus saponatus*), unguentele, unguente oftalmice (*oculenta*) şi paste. O mai mare extindere este acordată unguentelor, clasificării acestora, a bazelor utilizate (lipogel, baze de hidrocarburi, ceruri, untură, cetaceu), consistenţa acestora, materiale auxiliare, antioxidanţi (naturali şi de sinteză), conservanţi şi unele incompatibilităţi la prepararea acestor forme.

Partea finală a manualului include forme farmaceutice solide, propriu-zise, ca granulate, comprimate (tablete) şi drageuri, arătîndu-se modul de preparare, metode utilizate, lianţi, dezagreganţi, excipienţi şi drageuri cu acţiune întîrziată.

Ca anexă este înserat un capitol cuprinzînd noţiuni de microbiologie (bacterii, virus, bacteriofagi, ricketsii, ciuperci, protozoare).

În general, manualul așa cum este conceput cuprinde o serie de elemente utile privind prepararea industrială a principalelor forme farmaceutice. Pentru fiecare capitol în parte este arătată importanța terapeutică a formei farmaceutice, modul de preparare, aparatura industrială utilizată (95 de figuri) și controlul acestora după DAB 7. Diverse constante utile sînt cuprinse în 40 de tabele.

Manualul prezintă un deosebit interes pentru farmaciștii din industrie, cît și pentru studenții, care studiază prepararea industrială a medicamentelor.

I. Popa

„ALLGEMEINE UND SPEZIELLE PHARMAKOLOGIE" (FARMACOLOGIE GENERALĂ ȘI SPECIALĂ)

F. Markwardt

226 pag., 35 fig., 17 tabele
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1972

Cartea, apărută sub redacția profesorului F. Markwardt și colab., cuprinde 7 capitole cu referire la farmacodinamia și farmacocinetica unor clase de medicamente, ultimul incluzînd probleme de toxicologie.

Primul capitol de farmacologie generală cuprinde o serie de noțiuni referitoare la diverse definiții, sistemul biologic ca partener de reacție al medicamentelor, receptori, modul de legare, relație structură-acțiune, principiile difuziunii în organism, difuziunea liberă și prin membrană, transportul activ, însemnătatea acțiunii medicamentelor, aplicare, resorbție, eliminare, farmacocinetică, acțiune, alergie, relația doză-acțiune, receptori, efect biologic, influența mediului, relația biosistem-mediu-acțiune și valoarea efectului terapeutic la animal.

Partea specială, începînd cu capitolul al doilea cuprinde substanțe chimioterapice : dezinfectanți, antihelmintice ; antibacteriene : sulfonamide, antimicotice, antimalarice, antiprotozoare, citostatice.

Capitolul al treilea se referă la farmacologia sistemului nervos periferic, incluzînd medicamente simpatomimetice, simpatolitice, adrenomimetice și adrenolitice, parasimpatomimetice și parasimpatolitice, colinomimetice și colinolitice indirecte, ganglioplegice, relaxanți musculari, anestezici locali, histamina și antihistaminice.

Cel de al 4-lea capitol de farmacologie a sistemului nervos central cuprinde sedative și hipnotice, narcotice. neuroleptanalgezice, anticonvulsivante, neuroleptice, psihosedative, antidepresoare, psihostimulante, psihodisleptice, antiparkinsoniene, analgezice, antitusive, emetice și antiemetice, analeptice.

Farmacologia sistemului circulator include : glicozizi cardiotonici, anti-aritmice, spasmolitice, antihipertensive, diuretice, înlocuitori de plasmă, mijloace de influențare a formării sîngelui, antitrombolitice, anticoagulante indirecte și directe, fibrinolitice, hemostazice, antifibrinolitice

În capitolul al șaselea, farmacologia sistemului endocrin include hormonii din diferite organe, antitiroidiene, antidiabetice, mineralo- și glucocorticoizi, anticoncepționale și substanțe anabolice.

Ultimul capitol, cel de toxicologie se referă la combaterea anoxemiei, gaze iritante, oxid de carbon, substanțe methemoglobinizante, tulburări ale utilizării energiei în țesuturi, acidul cianhidric, hidrogenul sulfurat, decuplarea fosforilării oxidative, blocarea grupărilor sulfhidrice (plumb, arsen, cadmiu, mercur), tulburarea altor procese metabolice, inhibarea colinesterazei, metanol, acid oxalic, lezarea fizico-chimică a structurilor și organelor, denaturarea albuminelor (proteinelor), lezarea structurilor lipoidice, tulburarea informațiilor genetice.

Cartea este redactată într-un stil clar, concis, științific, cuprinzînd elementele de bază. Ea reprezintă un manual pentru studenții din institutele superioare de farmacologie și toxicologice din R.D.G. Prin conținutul ei, cartea constituie un îndreptar prețios de studiu pentru însușirea farmacologiei și toxicologiei de către studenții în medicină și farmacie.

I. Popa

„METODE FIZICE ÎN CHIMIA ORGANICĂ"
IULIU POGANY ŞI MIRCEA BANCIU

456 p., Ed. ştiinţifică, 1973

Lucrarea intitulată *„Metode fizice în chimia organică"* a autorilor Iuliu Pogany şi Mircea Banciu (anunţată încă de anul trecut) a fost aşteptată cu nerăbdare de un larg număr de cercetători, deoarece acest domeniu deosebit de actual nu-şi găseşte prezentare corespunzătoare.

Semnificativ este faptul că deşi metodele despre care se vorbeşte în lucrare sînt fizice, acestea sînt explicate de ingineri chimişti, elevi ai Prof. Nenitescu, iar primul autor chiar colaborator permanent în cercetările de chimie organică. Lucrarea este izvorîtă astfel dintr-o necesitate legată de faptul că în prezent nu se poate efectua un studiu chimic complex fără utilizarea largă a metodelor fizice de mare precizie, nelaborioare şi eficiente. Noul în cercetarea substanţei organice nu putea fi descoperit, interpretat şi aplicat fără noul din domeniul metodelor fizice. De aici decurge desigur şi necesitatea posedării unor aparate care să răspundă solicitărilor moderne. Întrucît cercetarea organică este legată direct de cercetarea farmaceutică, lucrarea recentă capătă aceiaşi importanţă în domeniul farmaceutic, fiind primită cu interes în învăţămînt, laboratoarele de control, cercetare şi în industria medicamentelor.

Autorii în 13 capitole au oferit bazele teoretice şi practice pentru următoarele metode fizice: refractometre, polarimetrie, colorimetrie, spectrometrie de micro- unde, spectroscopie, în infraroşul şi Raman, spectrometrie în ultraviolet şi vizibil, măsurători de moment de dipol, măsurători de susceptibilitate magnetică, spectrometrie de rezonanţă electronică de spin, spectrometrie de rezonanţă magnetică nucleară, cromatografie de gaze, spectrometrie de masă şi marcare izotopică.

Materialul urmăreşte principiile didactice astfel că plecînd de la aspectul teoretic, trecînd la cel discriptiv se încheie cu aplicaţii în chimia organică: determinări de structură, mecanisme de reacţie, cinetică, identificări calitative şi dozări cantitative etc., folosite în laboratoare şi industrie.

Schemele de aparatură se limitează la elementele esenţiale, înţelegerea lor necerînd din partea cititorilor cunoştinţe de fineţe în optică, electrotehnică etc.

Bibliografia largă de la fiecare capitol şi indexul alfabetic pe probleme şi noţiuni sînt alte elemente care se adaugă meritelor deosebite ale autorilor.

Şt. Velea

PHARMACOPÉE FRANÇAISE (Farmacopeea franceză a IX-a ediţie)

Noua ediţie a farmacopeei franceze (elaborată de către un larg comitet) nu este numai o culegere ştiinţifică şi tehnică, dar şi un instrument juridic pe baza căreia sînt rezolvate litigiile, care pot surveni cu privire la calitatea şi eficacitatea medicamentelor.

Partea I-a şi a II-a este prezentată sub formă de fişe încapsate, ce permite o continuă completare adaptîndu-se monografii din farmacopeea internaţională şi pe de altă parte pentru a se evita editarea, în timp, a unor suplimente. Este de notat că în prezenta ediţie nu mai figurează preparate farmaceutice şi tehnicile respective pentru obţinerea acestora, acestea urmînd a face obiectul Formularului Naţional, care este în curs de pregătire.

În noua ediţie au fost introduse 69 de monografii, care nu figurau în ediţia precedentă.

Prima parte a farmacopeei franceze cuprinde partea monografiilor, incluzînd medicamentele şi unele preparate industriale în ordinea alfabetică după denumirea chimică uzuală sau denumirea chimică (comună) internaţională. Obişnuit pentru fiecare substanţă este indicată denumirea, nomenculatura chimică, formula sa structurală şi brută, conţinutul procentual, caractere, identificare, teste de puritate, determinarea cantitativă, conservarea, încheindu-se cu indicaţia (în multe dintre cazuri) tabelului la care aparţin (exmplu: A = toxice, C = periculoase.

Monografiile medicamentelor prevăzute în farmacopeea internaţională, a căror teste au fost adoptate şi stilizate pentru uniformitatea Codexului sînt prevăzute cu un cerc format din 12 stele.

Pentru drogurile vegetale sînt date denumirile uzuale cele latine, familia căreia îi aparţine planta şi partea folosită ca drog. În general se face o descriere morfologică a secţiunii, a pulberii, observaţii asupra substituirii cu specii înrudite, reacţii de identitate, teste şi dozare principiilor active, pentru multe teste fiind indicată cromatografia pe hîrtie sau în strat subţire. În cazul uleiurilor esenţiale se arată provenienţa şi modul de obţinere, caractere organoleptice, densitatea şi indicele de refracţie, teste şi dozări.

În partea a doua a farmacopeei sînt redate de la început abreviaţiunile şi prescripţiile, simbolurile utilizate în cursul volumului. Sînt prezentate date privind concentraţia conservarea, uscarea, modul de etichetare, probe şi dozări, ponderi atomice, echivalente şi moleculare ; solubilităţi, soluţii şi solveni ; substanţe de referinţă şi conţinut limită ; unităţi de măsură.

Un număr relativ mare de pagini cuprinde lista denumirilor comune internaţionale (uneori depuse) şi ştiinţifice ale medicamentelor.

Apare un capitol nou incluzînd produşii utilizaţi în oenologie, care a fost stabilit în comun cu specialişti ai Ministerului Agriculturii ; în afară de 30 de produşi este cuprinsă şi o listă a reactivilor folosiţi pentru testarea produşilor utilizaţi, precum şi tehnicile analitice indicate.

Partea generală mai include substanţe de referinţă (cu observaţia completării la zi), metode generale de testare şi de analiză cantitativă, metode biologice pentru stabilirea activităţii antibioticelor, metode chimice diverse, metode utilizate în farmacognozie.

Descrierea metodelor fizico-chimice cuprinde : cromatografia pe hîrtie în strat subţire şi în fază gazoasă ; electrofareza, pH-ul soluţiilor ; iar dintre metodele fizice : absorbţia în infraroşu, amperometria, crioscopia, fluorimetria, flamfotometria, determinarea puterii rotatorii, măsurărea viscozităţii.

Partea finală a volumului cuprinde : reactivi, soluţii şi reacţii analitice pentru ioni, grupuri funcţionale şi clase diverse de derivaţi. Se încheie un tabel de materii aranjate în ordine alfabetică.

I. Popa

REFERATE

ROLUL ADRENORECEPTORILOR SPECIFICI AI PERETELUI VASCULAR ÎN REGLAREA COAGULABILITĂŢII SÎNGELUI DUPĂ ADMINISTRAREA ADRENALINEI, **V. P. Mişcenco**, Farmakol. i toksikol., 1972, 4, 457

În anul 1904 Coomon şi Grey au arătat că adrenalina accelerează coagularea sîngelui iar Kowarzyk şi colab., Rah şi Kaulla, B. I. Kuznik şi colab. au precizat că aceasta intensifică activitatea fibrinolitică a sîngelui. B. I. Kuznik şi V. P. Mişcenko au constatat ulterior că accelerarea coagulării sîngelui sub acţiunea adrenalinei este condiţionată de evacuarea în torentul sanguin din peretele vascular a factorului tromboplastic tisular. Pe de altă parte Serneri şi colab. au precizat că intensificarea activităţii fibrinolitice este datorită evacuării din peretele vascular a activatorilor fibrinolizei. Alţi autori ca Ozge, O'Brein, Mills şi Roberts, Cohen şi colab. susţin că modificările coagulabilităţii sîngelui după injectarea adrenalinei sînt o urmare a acţiunii acesteia asupra receptorilor specifici ai peretelui vascular. A fost stabilită deosebita importanţă a adrenoreceptorilor β asupra modificării factorului VIII, care apare după injectarea adrenalinei (Ingram). Creşterea numărului de trombocite adezive, după infuzia adrenalinei, trebuie de asemenea corelată după Vaugham şi colab., cu funcţia receptorilor β. Toate acestea denotă că receptorii specifici ai peretelui vascular joacă un mare rol în mecanismul acţiunii adrenalinei asupra coagulabilităţii sîngelui şi fibrinolizei. Pentru a verifica această ipoteză s-a efectuat un studiu experimental pe 20 de cîini. În experienţe a fost folosit inderalul, care este un blocant al adrenoreceptorilor β. Acesta a fost injectat în doză de 1 mg/kilocorp. În unele experienţe a fost injectat numai inderalul, în altele a fost injectată şi adrenalina, după ce a fost injectat inderalul. În unele cazuri adrenalina a fost injectată fără ca înainte să se fi injectat inderalul. Doza adrenalinei a fost de 0,02—0,04 ml/kilocorp, soluţie 0,1%. În toate situaţiile indicate a fost determinată coagulabilitatea sîngelui şi anume înainte de injectarea inderalului şi apoi după 5 minute de la injectarea acestuia, de asemenea, după 1 respectiv 5 şi 30 de minute de la injectarea adrenalinei. S-a constatat că inderalul, blocatorul adrenoreceptorilor β nu exercită o influenţă prea mare asupra coagulabilităţii sîngelui şi asupra excreţiei factorilor tisulari ai hemocoagulării din peretele vascular. Injectarea adrenalinei după ce a fost injectat inderalul nu a provocat dezvoltarea hipercoagulării şi a hiperfibrinolizei. De aici s-a tras concluzia că receptorii β joacă un rol important în instalarea hipercoagulabilităţii şi a hiperfibrinolizei, ce se produce după injectarea adrenalinei.

B. Ivaşcu

STUDIUL PROPRIETĂŢILOR ANTIALERGICE ŞI CORTICOSECRETOARE ALE FENETIL-8-OXA-1-DIAZA-3,8-SPIRO(4,5)DECANONA-2 CLORHIDRAT (FENSIPIRIDE, JP 428), **J. Duhalut, J. C. le Douarec, C. Mayerhoff, M. Boulanger, G. Régnier**, Arzneim. Forsch., 1972, **22**, 11, 1947—51

Autorii efectuează o cercetare amplă a acţiunii antialergice a Fenspiridei axîndu-se în special pe stabilirea mecanismului prin care substanţa intervine în fenomenele anafilactice locale sau generale produse experimental la diferite specii de animale.

Se studiază acţiunea asupra şocului anafilactic la şoarece, şobolan şi cobai, efectul asupra permeabilităţii capilare la animale sensibilizate cu ovalbumină, se dozează gluco-corticoizii din plasma animalelor tratate cu fenspiride singură sau în asociere cu metopironă (substanţă care blochează sinteza hormonilor respectivi în corticosuprarenală).

Fenspiride are acţiune de prevenire a şocului anafilactic la diferite specii de animale, efect proporţional cu doza administrată. Substanţa stimulează producerea de gluco-corticoizi, are proprietăţi adrenolitice şi s-a arătat a avea efecte antagoniste nespecifice în şocul anafilactic.

Elena Cristea

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Originalarbeiten. Experimentelle Forschungen

Lya Sommer, Elena Vulpe — *Beiträge zur Identifizierung, Kartenaufstellung und Kenntnis der lokalen therapeutischen Anwendung der Arzneipflanzen aus dem Dorf Dumbrăveni-Crasna — Kreis Gorj* 513

Nadejda Pâslăraşu, Gh. Dihoru, Gh. Sorescu — *Beiträge zur neuen Betrachtungsweise der Listera ovata (L), R, Br-Art* 523

Viorica Istudor — *Beiträge zur pharmakognostischen Untersuchung der Lepidium ruderale L.-Art. Lokalisation, Dosierung, Isolierung von Alantoin* . . . 529

Doina Albulescu, Maria Repta — *Beiträge zur Verwertung der Pflanzen Malva silvestris L. und Malva glabra Desv. durch Bestimmung ihrer Qualität je nach dem Schleimgehalt* 537

C. Bujor — *Neue Kriterien zur Artenbestimmung innerhalb der Claviceps Tul-Gattung* 545

Gh. Iftode, Ursula Stănescu, E. Grigorescu — *Forschungen im Gebiete der Triterpenoide. Isolierung und Untersuchung aus der Traubenschale* 549

V. Mâşcov, Ecaterina Nichiforescu, Lellya Roşca, Constanţa Rizescu, I. Velea — *Beiträge zur Verwertung des einheimischen Mutterkornes. IV. Stadium der gesamten Alkaloidextraktion durch Äthanol* 557

Aus der Tätigkeit des Verbandes der Gesellschaften für Medizinische Wissenschaften

Rezensionen

Referate

CONTENTS

Page

Original Contributions. Experimental Studies

Lya Sommer, Vulpe Elena — *Contributions to the identification, mapping and knowledge of local therapeutic uses of medicinal flora from Dumbrăveni-Crasna of the Gorj district* 513

Nadejda Pâslărașu, Gh. Dihoru, Gh. Sorescu — *Contributions to the consideration of the species Listera ovata (L).* 523

Viorica Istudor — *Contributions to the pharmacognostic study of the species Lepidium ruderale L. II. Location, dosage and isolation of alantoin* 529

Doina Albulescu, Maria Repta — *Contributions to the valorification of Malva silvestris L. and Malva glabre Des. by the evaluation of their quality depending on the mucilaginous contents* 537

C. Bojor — *New criteria for the determination of the species of the Claviceps Tul. genus* 545

Gh. Iftode, Ursula Stănescu, E. Grigorescu — *Studies in the field of triterpenoids. Isolation and study of the protein contained in the cuticle of grapes* 549

V. Mâșcov, Ecaterina Nichiforescu, Lellya Roșca, Constanța Rizescu, I. Velea — *Contributions to the valorification of the secalis cornuta from Romania. IV. The study of the extraction of the total alcaloids with ethanol* 557

From the activity of the USSM Filials

Reviews

Surveys

MUSZAKI KÖNYVTÁR ... (library stamp)

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

Лия Зоммер, Елена Вулпе — *В связи с идентификацией, классификацией и местного терапевтического использования лекарственной флоры на территории села Думбрэвени-Красна уезда Горэж* 513

Надежда Пэслэрашу, Г. Дихору, Г. Сереску — *В связи с пересмотром особенностей вида Listera ovata (L), R, Br.* 523

Виорика Истудор — *В связи с фармакогнозией вида Lepidium ruderale L. Сообщение II. Локализация, количественное определение и выделение алантоина.* . . 529

Дойна Албулеску, Мария Репта — *Использование растений Malva silvestris L, и Malva glabra Desv. путем оценки их качеств в зависимости от содержания слизистых веществ* 537

О. Божор — *Новые критерии для определения видов рода Claviceps Tul,* 545

Г. Ифтоде, Урсула Стэнеску, Е. Григореску — *Исследования в области тритерпеноидов. Выделение и исследование руина содержащегося в кожуре виноградных зерен* 549

В. Мышков, Екатерина Никифореску, Леллиа Рошка, Констанца Ризеску, И. Веля — *К вопросу использования маточных рожков местного происхождения. Сообщение IV. Исследования в связи с вытяжкой общих алкалоидов при помощи этанола* 557

Из деятельности Объединения обществ медицинских наук

Рецензии

Рефераты

FARMACIA NR.9, ANUL 1973

1974 FEB 27

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Lya Sommer, Elena Vulpe — *Contribuţii la identificarea, cartarea şi cunoaşterea utilizărilor terapeutice locale a florei medicinale din satul Dumbrăveni-Crasna judeţul Gorj* 513

Nadejda Pâslăraşu, Gh. Dihoru, Gh. Sorescu — *Contribuţii la reconsiderarea speciei Listera ovata (L), R. Br.* 523

Viorica Istudor — *Contribuţii la studiul farmacognostic al speciei Lepidium ruderale L. II. Localizarea, dozarea şi izolarea alantoinei* 529

Doina Albulescu, Maria Repta — *Contribuţii la valorificarea plantelor Malva silvestris L. şi Malva glabra Desv., prin aprecierea calităţii lor în funcţie de conţinutul de mucilagii* 537

O. Bojor — *Noi criterii pentru determinarea speciilor genului Claviceps Tu* 545

Gh. Iftode, Ursula Stănescu, E. Grigorescu — *Cercetări în domeniul triterpenoidelor. Izolarea şi studierea pruinei din cuticula boabelor de strugure* 549

V. Mâşcov, Ecaterina Nichiforescu, Lellya Roşca, Constanţa Rizescu, I. Velea — *Contribuţii la valorificarea cornului secarei indigen. IV. Studiul extracţiei totalului alcoloidic cu etanol* 557

Din activitatea U.S.S.M.

Recenzii

Referate

E2159

R

REFERÁLVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil:	prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct:	prof. E. CIONGA
Secretari de redacție:	conf. ȘT. TAMAȘDAN
	farm. VASILICA-TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEȘAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, prof. D. CONSTANTINESCU, prof. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FĂRȘIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg.-Mureș), farm. M. LUPAȘ, farm. AL. MATEI, (Pitești), prof. GH. NICULESCU, conf. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ȘTEFĂNESCU, conf. N. ȚUCHEL

10

OCTOMBRIE 1973

SZAKKÖNYVTÁR

SOMMAIRE

Page

Travaux originaux, recherches expérimentales

P. Ionesco-Stoian, Petra Ban, I. Andrei, Elena Georgesco, Dorina Dincă, D. Hurduc, E. Savopol, Valentina Barcaru — *La compatibilité des enzymes avec les agents de suspension et tensio-actifs* 577

I. Grecou, P. Marcou — *Complexes anioniques du chrome (III) dans l'analyse et le contrôle des médicaments. Applications au dosage gravimétrique et volumétrique du diazepam (Valium, Ro-5-2807, WY 3467)* 585

S. Pop, Viorica Aruştei — *L'épreuve phyto-pharmacodynamique du Neoxazol sur l'algue* Scenedesmus acutus 591

Zamfira Csath-Stîncel, Maria Nagy — *L'utilisation des tensides pour la préparation des émulsions. Note I. L'HLB optimum et son rôle dans la stabilité des émulsion U/A* 601

Zenaida Cojocaru, Elena Chindriş, Doina Ghiran, Minodora Moga-Iuga, V. Arieşan, C. Nistor — *Recherches sur certaines N-R-pyridones Note III. 1-acylamine-4,6-diméthyle-3-cyan-pyridones* 607

Viorica Istudor, C. Secătureanu, S. Forstner — *Contributions à l'étude pharmacognostique de l'espèce* Lepidium Ruderale L. *Note I. L'étude histologique et chimique préliminaire* 613

Nadejda Pâslăraşu, Raisa Ababi — *Contributions à l'étude chimique de la plante* Sophora prodani Anders. *VII. Identification, dosage et isolement des dérivés benzo-pyroniques* 625

Eliza Ghiuru — *Recherches d'histo-anatomie et d'histo-chimie comparée sur la partie hypocotylée chez certaines espèces du genre* Rumex L. *provenant de la Roumanie. Note I.* 631

Compte-rendus

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Originalarbeiten. Experimentelle Forschungen

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, I. Andrei, Elena Georgescu, Dorina Dincă, D. Hurduc, E. Savopol, Valentina Barcaru — *Die Veträglichkeit der Enzyme mit Suspensions-agentien und tensioaktiven Substanzen* 577

I. Grecu, P. Marcu — *Anionische Komplexe des Chroms (III) bei der Prüfung und Kontrolle der Medikamente. Anwendungen für die gravimetrische und volumetrische Dosierung des Diazepams (Valium, Ro-5-2807, WY 3467)* 585

S. Pop, Viorica Aruştei — *Phytopharmakodynamische Testierung des Neoxazols auf der Alge* Scenedesmus acutus 591

Zamfira Csath-Stîncel, Maria Nagy — *Die Verwendung der Tenside für die Herstellung von Emulsionen* 601

Zenaida Cojocaru, Elena Chindriş, Doina Ghiran, Minodora Moga-Iuga, V. Arieşan, C. Nistor — *Forschungen einiger N-R-Pyridone. III. Mitteilung. 1-Azylamin-4,6-dimethyl-3-zyan-pyridone* 607

Viorica Istudor, C. Secătureanu, S. Forstner — *Beiträge zur pharmakognostischen Untersuchung* der Lepidium ruderale L. — *Art. I. Mitteilung. Vorausgehende histologische und chemische Untersuchung* . 613

Nadejda Pâslăraşu, Raisa Ababi — *Beiträge zur chemischen Untersuchung der* Sophora prodani Anders *Pflanze. VII. Identifizierung, Dosierung und Isolierung der Benzopyronderivate* 625

Eliza Ghiuru — *Vergleichende histoanatomische und histochemische Forschungen des Teils unterhalb der Keimblätter bei einigen Arten der* Rumex L — *Gattung in Rumänien. I. Mitteilung* 631

Referate

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8—10 Telef. 13.89.73

VOLUMUL XXI Numărul 10 OCTOMBRIE 1973

LUCRĂRI ORIGINALE, CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Compatibilitatea enzimelor cu agenții de suspensie și tensioactivi

P. Ionescu Stoian, Petra Ban, I. Andrei, Elena Georgescu, Dorina Dincă, D. Hurduc, E. Savopol, Valentina Barcaru

Facultatea de farmacie și I.C.S.M.C.F.

În ultimii ani, enzimele ocupă un loc din ce în ce mai important în terapeutica modernă. Ele sînt condiționate sub diferite forme farmaceutice : comprimate, injectabile, pulberi sterile pentru aplicație locală, unguente, supozitoare etc.

În aceste forme farmaceutice sînt prescrise, fie singure, fie asociate cu antibiotice, hormoni corticosteroizi de sinteză, heparină etc.

Condiționarea acestor enzime necesită uneori adjuvanți, ca agenți tensioactivi, macromolecule, conservanți etc.

În prezenta lucrare se studiază asocierile unor enzime mai uzuale cu diferiți agenți tensioactivi și macromolecule în vederea unor aplicări practice.

Aceste asocieri pot duce la incompatibilități. Astfel, prin acțiunea competitivă de fixare a substratului și a adjuvanților pe centrii activi ai enzimei ar putea interveni o încetinire sau o accelerare a vitezei de reacție (1, 2, 3, 4, 5, 6).

În cazul enzimelor multivalente ocuparea unui centru activ de către substrat influențează în sensul accelerării sau încetinirii ocupării celui de al doilea loc, încît un studiu sistematic necesită experimentări cinetice, care să poată caracteriza sistemul cu ajutorul unor mărimi fizice determinante înainte și după asociere.

Cercetările noastre viitoare își vor axa atenția în această direcție.

Realizarea acestor studii trebuie făcută pe substrate specifice sintetice standardizate, care să ducă la rezultate reproductibile.

În lucrarea de față am folosit pentru tripsină substanțe proteice naturale, care ne dau informații asupra activității globale enzimatice fără să reușească să evidențieze căile prin care se obține această activitate.

În scopul urmărit de noi, aceste substrate ne-au dat informații utile cu privire la asocierile studiate.

Enzimele luate în studiu sînt: tripsina, hialuronidaza, lipaza, trombina.

Substratele folosite sînt: hemoglobina, acidul hialuronic, polisorbatul 20, fibrinogenul.

Tripsina a fost studiată singură și în asociere cu polietilenglicolul 4 000 și laurilsulfatul de sodiu prin metoda Anson. Activitatea s-a exprimat în UT/Hb la 35,5° (7,8).

S-a folosit o curbă standard de tirozină, care este redată în graficul 1.

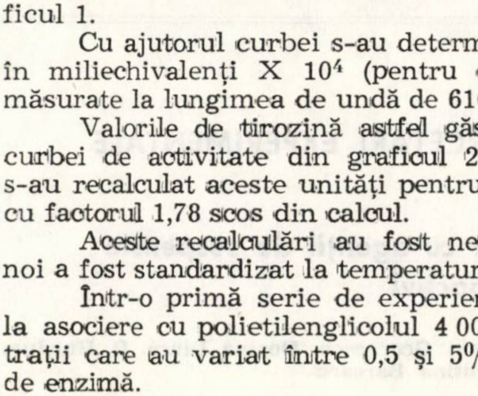
Cu ajutorul curbei s-au determinat cantitățile de tirozină exprimate în miliechivalenți X 10^4 (pentru comoditate de lucru) din extincțiile măsurate la lungimea de undă de 610 mμ.

Valorile de tirozină astfel găsite au fost transformate cu ajutorul curbei de activitate din graficul 2, în UT/Hb la 25° și în continuare s-au recalculat aceste unități pentru temperatura de 35,5° prin înmulțire cu factorul 1,78 scos din calcul.

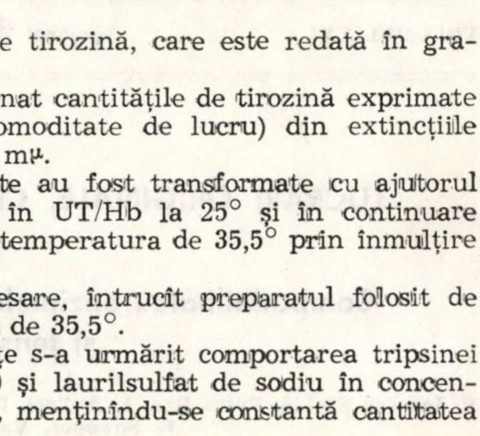
Aceste recalculări au fost necesare, întrucît preparatul folosit de noi a fost standardizat la temperatura de 35,5°.

Într-o primă serie de experiențe s-a urmărit comportarea tripsinei la asociere cu polietilenglicolul 4 000 și laurilsulfat de sodiu în concentrații care au variat între 0,5 și 5%, menținîndu-se constantă cantitatea de enzimă.

Într-o a doua serie de experiențe, s-a cercetat influența polietilenglicolului 4 000 în concentrație de 2% asupra cineticii reacției de for-



graficul 1



graficul 2

mare a tirozinei de pe urma acțiunii proteolitice a tripsinei pe substrat de hemoglobină.

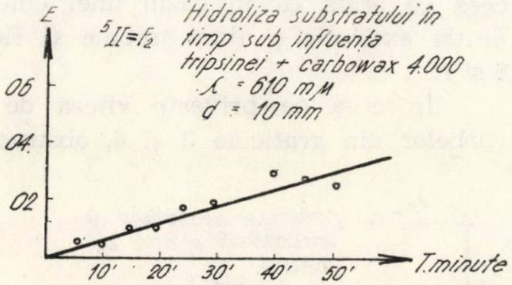
Am considerat necesar un astfel de studiu pentru a se putea stabili dacă compatibilitatea sistemului studiat se menține în timp din

punctul de vedere al activității triptice. În acest sens s-au comparat curbele care redau dependența de timp pentru enzima pură, respectiv enzima asociată cu tensioactivul studiat.

Întrucît experiențele s-au făcut în diverse zile a fost necesară determinarea curbei martor .pentru enzima pură) pentru fiecare experiență în parte.

Curba obținută este redată în graficul 3.

Procedeul utilizat pentru studierea acestei cinetici a fost acela al „înghețării echilibrului", folosit în cinetica chimică pentru determinarea vitezei și ordinului de reacție.



Graficul 3

În cazul nostru, înghețarea echilibrului s-a făcut cu ajutorul acidului tricloracetic 0,3 M, care precipită proteina nedigerată, dînd astfel posibilitatea să se determine concentrația tirozinei eliberate pînă în acel moment.

După cum se vede, alura curbei nu se modifică, ci rămîne o dreaptă în domeniile de concentrație și de timp studiate, ceea ce pledează pentru o cinetică de ordinul zero și pentru menținerea compatibilității în timp.

Într-adevăr, se știe că în cazul unei cinetici de ordinul zero, viteza de reacție este constantă în timp, adică în cazul nostru :

$$\frac{dx}{dt} = K' \qquad (1)$$

în care :

x = molii de tirozină formați pînă la timpul t ;

K' = constanta vitezei de reacție pentru cazul cînd se lucrează cu moli și nu cu concentrații și care se exprimă în moli $sec.^{-1}$.

De fapt, nu s-au calculat molii de tirozină eliberați pînă la timpul respectiv, ci s-au măsurat extincțiile corespunzătoare, care, în domeniul de valabilitate al legii Lambert-Beer, se știe că sînt proporționale cu concentrațiile.

$$E = dc \qquad (2)$$

în care :

E = coeficient de extincție la lungimea de undă respectivă ;

d = grosimea cuvei ;

c = concentrația produsului care absoarbe.

Verificarea respectării legii Lambert-Beer s-a făcut în experiențe prealabile, atît pe enzima pură, cît și pe cea asociată, cînd s-au folosit aceleași concentrații de 2‰ agent macromolecular, modificînd doar o concentrație a enzimei și păstrîndu-se constant timpul de incubare.

Rezultatele sînt redate în graficele 4 și 5.

Rezultatele scot în evidență respectarea legii Lambert-Beer și totodată faptul că polisorbatul 4 000 adăugat nu influențează de-

pendența liniară dintre extincție și concentrație, neaducînd nici o modificare semnificativă de pantă.

Prin urmare, revenind la ecuația (1) o putem exprima și în forma :

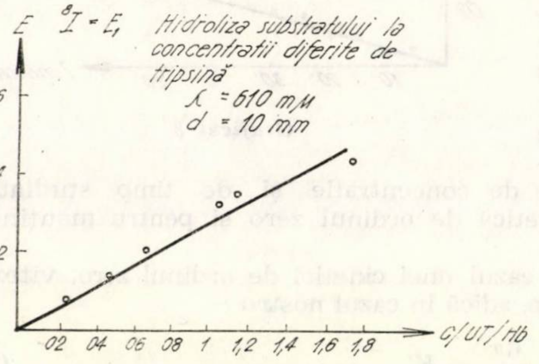
$$\frac{dE}{dt} = K \qquad (1')$$

care prin integrare duce la

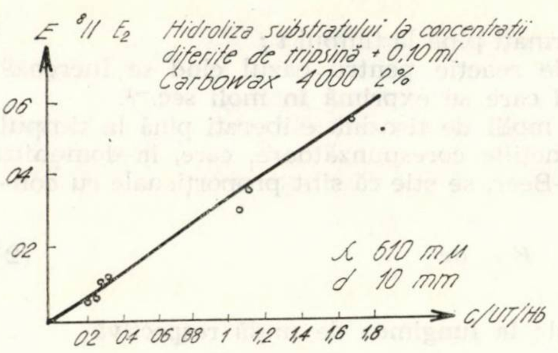
$$E = Kt \qquad (3)$$

ceea ce arată că în cazul unei cinetici de ordinul zero, dependența dintre extincție și timp trebuie să fie liniară, așa cum arată graficele 6 și 7.

În ceea ce privește viteza de reacție, ea este dată de panta curbelor din graficele 3 și 6, abstracție făcînd de un factor multiplicativ, rezultat de pe urma faptului că nu s-a lucrat cu concentrații în reprezentările grafice, ci cu extincții și se vede că nu este influențată de adaosuri de polietilenglicol 4000.



Graficul 4



Graficul 5

În ceea ce privește laurilsulfatul de sodiu, deoarece inhibiția lui asupra enzimei a mers pînă la 70%, nu s-a mai considerat necesară construirea unor grafice.

O altă enzimă studiată a fost hialuronidaza sau tilaza, un preparat românesc. Activitatea ei a fost determinată turbidimetric, principiul fiind acela al depolimerizării acidului hialuronic la pH = 4,2 (9).

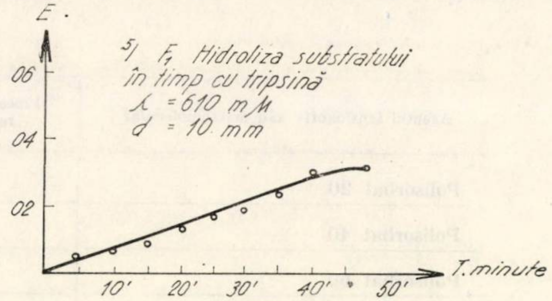
Cantitatea de acid hialuronic rămasă nedepolimerizată de pe urma acțiunii enzimatice precipită o cantitate constantă de ser de cal. Turbiditatea a fost citită la un spectrofotometru la o lungime de undă de 640 mμ.

Pentru scopul urmărit de noi s-a menținut constantă cantitatea de hialuronidază și s-au adăugat o serie de agenți tensioactivi : polisorbații 20, 40, 60 și 80 și macromolecule, ca polietilenglicolii 200, 400, 1 540, 4 000, metilceluloza, carboximetilceluloza sodică, alcoolul polivinilic și polivinilpirolidona în concentrații folosite în practica farmaceutică.

Rezultatele au fost exprimate în procente de enzimă recuperată și în unități hialuronidazice. Sistemul de referință a fost constituit din hialuronidaza singură, neasociată cu agenții enumerați mai sus.

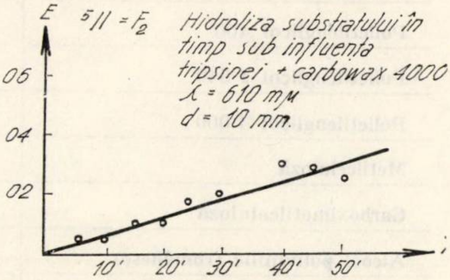
Rezultatele obținute sînt date în tabelul I.

Reiese că, așa cum se vede din tabelul I, carboximetilceluloza sodică inactivează semnificativ hialuronidaza, ceea ce se traduce printr-o reducere de 79,10%.



Graficul 6

Inactivarea s-ar putea explica, fie ca o reducere a vitezei de reacție, fie ca urmare a blocării parțiale a centrilor activi ai enzimei. În plus, alcalinitatea rezultată în urma hidrolizei modifică pH-ul optim de acțiune al enzimei. Acest lucru îl privim însă cu o oarecare rezervă, deoarece, dacă situația s-ar prezenta astfel, ar trebui ca întreaga activitate enzimatică să fie inhibată.



Graficul 7

Din tabel mai reiese că față de ceilalți adjuvanți folosiți — polisorbații, polietilenglicolii, metilceluloza, alcoolul polivinilic, polivinilpirolidona — hialuronidaza nu-și modifică turnoverul reacției. Prin urmare, acești agenți sînt compatibili cu hialuronidaza.

Interesant este faptul că polisorbații 20, 40 și în special 60 și 80 accelerează viteza de depolimerizare. Acest lucru l-am explicat prin acțiunea tensioactivă a acestor substanțe, care scad tensiunea de interfață dintre enzimă și substrat, astfel că accelerează reacția. Aceste rezultate ne-au determinat să cercetăm și efectul polisorbaților 60 și 80 în absența hialuronidazei asupra substratului, ceea ce ne-a confirmat cele arătate mai sus. Ei au demonstrat o acțiune depolimerizantă.

Colectivul nostru a luat în studiu și comportamentul lipazei în asociere cu agenții macromoleculari și tensioactivi : alginatul de sodiu, alcoolul polivinilic, metilceluloza, carboximetilceluloza, polietilenglicolul 400, 4 000, pectina și polivinilpirolidona.

Ca metodă de testare s-a folosit substratul pe bază de polisorbat 20. Acest substrat dispersat omogen în mediu este scindat de enzimă în acid lauric, care se determină tritimetric.

Lipaza a fost folosită în concentrație de 0,30%, iar agenții indicați mai sus în concentrații care au variat de la 0,25 la 2,5%.

Rezultatele obținute sînt redate în tabelul II. Din datele prezentate rezultă o inhibare a activității enzimatice mai accentuată în prezența alginatului de sodiu, metilcelulozei, polietilenglicolilor 400, 4 000 și polivinilpirolidonei.

Din tabelul II, mai reiese că alcoolul polivinilic, carboximetilceluloza și pectina nu aduc o modificare semnificativă a activității enzimatice.

În ceea ce privește trombina unul din factorii de coagulare, s-a asociat cu polisorbații 20, 40, 60, 80, polietilenglicolii 200, 1 500, 4 000, metilceluloza, carboximetilceluloza sodică, alcoolul polivinilic și polivi-

Tabelul I

Agentul tensioactiv sau macromolecular	Procente enzimă recuperată	Unități hialuronidazice găsite
Polisorbat 20	100	0,700
Polisorbat 40	100	0,700
Polisorbat 60	100	0,700
Polisorbat 80	100	0,700
Polietilenglicol 200	100	0,700
Polietilenglicol 400	100	0,700
Polietilenglicol 1 540	99,78	0,698
Polietilenglicol 4 000	97,01	0,679
Metilceluloză	99,78	0,698
Carboximetilceluloză	79,10	0,554
Alcool polivinilic (românesc)	98,08	0,686
Alcool polivinilic (import)	97,44	0,682
Polivinilpirolidonă	100	0,700

Hialuronidază = 0,700 U.

Tabelul II

Denumirea adjuvantului	Concentrația %	Unități lipazice
Martor fără adjuvant	—	300
Alcool polivinilic	0,25	280
Carboximetilceluloză	0,25	290
Metilceluloză	0,25	240
Polietilenglicol 400	2,5	230
Polietilenglicol 4 000	2,5	250
Polivinilpirolidonă	2,5	220
Pectină	0,25	270
Alginat de sodiu	0,25	220

nilpirolidona. Asocierea s-a făcut în vederea urmăririi efectului de coagulare asupra fibrinogenului din plasma umană.

Trombina folosită a fost un preparat românesc, pentru uz extern. Metoda de testare a fost cea indicată în fișa analitică a produsului, iar

efectul acţiunii trombinei în toate sistemele studiate a fost urmărit prin determinarea timpului de coagulare (10).

Sistemul de referinţă constituit din trombină singură a prezentat un timp de coagulare care s-a plasat în jurul a 60 secunde.

Faţă de această valoare s-au tras concluziile asupra compatibilităţii adjuvanţilor studiaţi : compatibilitatea este în funcţie de concentraţia adjuvantului folosit. Rezultatele sînt date în tabelele III şi IV.

Tabelul III

Compatibilitatea trombinei

Agentul tensioactiv sau macromolecular	Concentraţia %	Timp de coagulare (secunde)	Compatibilitatea
Polisorbat 20	1	55	+
Polisorbat 40	1	56	+
Polisorbat 60	1	53	+
Polisorbat 80	1	58	+
Polivinilpirolidon	1	57	+
Polietilenglicol 1 500	0,50	57	+
Polietilenglicol 1 500	1	60	+
Polietilenglicol 1 500	2	62	+
Polietilenglicol 4 000	0,50	55	+
Alcool polivinilic	0,25	60	+
Alcool polivinilic	0,50	57	+

Din tabelul III reiese că polisorbaţii 20, 40, 60 şi 80 în concentraţii de 1% sînt compatibili cu trombina. Sub această concentraţie timpul de coagulare creşte, iar peste această concentraţie scade.

În tabelul IV se observă că polietilenglicolul 1 500 este compatibil în concentraţie de 0,5—2,0%, cel 4 000 în concentraţie de 0,5%, alcoolul polivinilic 0,25—0,5%, iar polivinilpirolidona de 1%.

În ceea ce priveşte celelalte concentraţii, comportarea se aseamănă cu a polisorbaţilor.

CONCLUZII

Modelele experimentale folosite de noi se pretează la studiul comportării enzimelor în urma asocierii cu diferiţi adjuvanţi folosiţi în practica farmaceutică.

Tripsina este compatibilă cu polietilenglicolul 4 000 şi incompatibilă cu laurilsulfatul de sodiu.

Hialuronidaza este incompatibilă cu polietilenglicolii, metilceluloza, alcoolul polivinilic, polivinilpirolidona, polisorbaţii.

Lipaza este compatibilă cu alcoolul polivinilic, carboximetilceluloza şi pectina şi incompatibilă cu alginatul de sodiu şi polivinilpirolidona.

Trombina este compatibilă cu polisorbaţii în concentraţie de 1%, polietilenglicolii în concentraţie de 0,5%, alcoolul polivinilic 0,25—0,5%, polivinilpirolidona 1%.

Tabelul IV

Macromolecule	Concentrație %	Timp de coagulare (secunde)
Polietilenglicol	0,25	1',01
	0,50	57
	1	60
	2	62
	5	37
Polietilenglicol 4 000	0,25	1',25
	0,5	55
	1	42
	2	24
	5	21
Carboximetilceluloză sodică	0,25	1',06
	0,5	45
	1	37
	2	26
Alcool polivinilic	0,25	60
	0,5	57
	1	37
	2	21
	5	12
Polivinilpirolidonă	0,25	1',20
	0,5	1',11
	1	57
	8	1',12
	5	2',55
Metilceluloza	Soluții vîscoase în concentrații uzuale, ceea ce maschează coagulabilitatea	

Martor 60 secunde.

BIBLIOGRAFIE

1. Czetsch — Lindenwald — *Schw. Apoth. Z.*, 1960, 565.
2. W. P. EVANS — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1964, *16*, 5, 323.
3. H. GRAHAM, L. THOMAS — *J. Pharm. Sci.*, 1961, *50*, 6, 285.
4. J. MOHAY, G. KEDVESSY — *Arch. Pharmazie*, 1962, 8, 141.
5. J. MOHAY, G. KEDVESSY — *Gyogyszenrészet*, 1963, 7, 127.
6. N. K. PATEL, N. E. FOSS — *J. Pharm. Sci.*, 1964, *53*, 1, 124.
7. * * * — International Comision for the Standardization of pharmaceutical Enzymes, p. 12.
8. * * * — Il Farmaco — *Ed. Prat.*, 1964, 3, 151
9. * * * — F.R. VIII, 1965, p. 844.
10. E. A. BERING — *J. Clin. Invest.*, 1944, *8*, 586.

Articol intrat în redacție la 27.VII.1972.

Indicele de clasificare: 615.779.94-015.2

Complecși anionici ai cromului (III) în analiza și controlul medicamentelor

Aplicații la dozarea gravimetrică și volumetrică a diazepamului (Valium, RO-5—2807, WY 3467)

I. Grecu, P. Marcu

Lucrare efectuată la Facultatea de farmacie, Catedra de chimie anorganică și analitică, I.M.F. Cluj

REZUMAT *Se descrie o nouă metodă gravimetrică și complexometrică de determinare a diazepamului ca atare sau din comprimate. Metodele se bazează pe formarea hexatiocianatocromiatului (III) de diazepam în care raportul de combinare diazepam: complex anionic este de 3:1. Metodele propuse sînt ușor de executat, suficient de exacte și folosesc reactivi accesibili.*

— Controlul medicamentelor și narcoticelor
— Crom
— Gravimetrie

Într-o lucrare anterioară (1) am descris o nouă metodă gravimetrică și fotometrică de determinare a diazepamului, medicament psihotrop cu largi aplicații terapeutice, bazată pe formarea tetraiodobismutatului (III) de diazepam, compus greu solubil în apă, solubil în solvenți organici.

Continuînd cercetările noastre privitoare la utilizarea unor complecși anionici în analiza și controlul medicamentelor (2), (3), (4), (5), în lucrarea de față descriem o nouă metodă gravimetrică și volumetrică de determinare a diazepamului, bazată pe formarea hexatiocianatocromiatului (III) de diazepam $[C_{16}H_{14}ON_2Cl]_3[Cr(SCN)_6]$, compus greu solubil în apă, dar solubil în solvenți organici. Raportul de combinare diazepam : complex anionic este 3 : 1.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivii folosiți :

— acid clorhidric (1 : 1) ;

— soluție apoasă de hexatiocianatocromiat (III) de potasiu 1% (proaspăt preparată și filtrată) ;

— soluție apoasă de hexatiocianatocromiat (III) de potasiu 0,1% (proaspăt preparată și filtrată) ;

— soluție 0,01 M de complexon III ;

— soluţie 0,01 M de sulfat de cupru (II) ;
— soluţie tampon de acetat de sodiu-acid acetic (pH = 5,5—6,5) ;
— soluţie de xilenoloranj 0,1% în apă ;
— acetat de sodiu cristalizat.

Dozarea gravimetrică

Se cîntăresc exact în pahare Berzelius probe de diazepam între 0,10 şi 0,15 g. Acestea se dizolvă într-o cantitate minimă de acid clorhidric (1 : 1) şi se tratează sub agitare cu 50 ml soluţie de hexatiocianatocromiat (III) de potasiu 1%. Precipitatul format se menţine în repaus la rece (la gheaţă) timp de 1/2—1 oră, după care se filtrează printr-un creuzet filtrant G_4. Aducerea precipitatului în creuzet se face cu filtratul, apoi cu o soluţie 0,1% reactiv de precipitare şi în final cu cîţiva mililitri de apă distilată. Se recomandă ca soluţiile de spălare să fie în prealabil răcite. Creuzetul cu precipitatul se usucă în etuvă la pondere constantă. Factorul de transformare $f = 0{,}68153$, iar $\log f = \bar{1}{,}83349$.

Cîteva din rezultatele obţinute sînt trecute în tabelul I.

Tabelul I

Rezultatele obţinute la determinarea gravimetrică a diazepamului

Diazepam cîntărit g	Hexatiocianatocromiat (III) de diazepam cîntărit g	Diazepam găsit g	Diazepam găsit %	Eroarea faţă de $\bar{X}$	Calcul statistic
0,13288	0,19593	0,13353	100,49	−0,01	$\bar{X} = 100{,}50$
0,10843	0,16024	0,10921	100,71	+0,21	
0,13196	0,19357	0,13193	99,97	−0,53	$S = 0{,}235$
0,12496	0,18451	0,12575	100,63	+0,13	$S_{\bar{X}} = 0{,}0743$
0,15545	0,22883	0,15596	100,33	−0,17	
0,11673	0,17201	0,11723	100,43	−0,07	$A = 100{,}50 \pm$
0,10063	0,14835	0,10111	100,47	−0,03	$\pm 0{,}17$
0,12055	0,17828	0,12151	100,79	+0,29	
0,11774	0,17396	0,11856	100,69	+0,19	
0,14663	0,21633	0,14744	100,55	+0,05	

Dozarea volumetrică

Într-un balon cotat de 100 ml se cîntăresc exact 0,10—0,17 g diazepam ; se dizolvă într-o cantitate minimă de soluţie de acid clorhidric (1 : 1) şi se tratează cu 25 ml soluţie exact măsurată de hexatiocianatocromiat (III) de potasiu 1%. Se completează la semn cu apă distilată şi se agită energic. Se lasă în repaus, la rece (0°), cca 1/2—1 oră. Apoi se filtrează precipitatul printr-o pîlnie de sticlă G_4 (sau printr-o hîrtie de filtru cu pori foarte fini), îndepărtînd primii 10—15 ml de filtrat. Următorii 25 ml de filtrat se măsoară exact într-un pahar Erlenmeyer, se adaugă 25 ml soluţie de complexon III şi se aduce la pH = 5,5—6,5 cu o soluţie tampon de acetat de sodiu-acid acetic.

Soluţia se încălzeşte la fierbere timp de 3 minute, după care se răceşte într-un curent de apă, se adaugă 1 g acetat de sodiu şi 15—25 ml apă distilată.

Excesul de complexon III se titrează cu o soluţie de sulfat de cupru (II), 0,01 M în prezenţă de xilenoloranj.

Paralel se efectuează o probă martor.

1 ml soluție complexon III 0,01 M corespunde la 0,008571 g diazepam. Cîteva din rezultatele obținute sînt trecute în tabelul II.

Ambele procedee au fost aplicate în continuare la determinarea diazepamului din comprimate.

La dozarea diazepamului din comprimate prin metoda gravimetrică se pulverizează bine în mojar cca 20 comprimate cu un conținut de 0,010 g diazepam pe comprimat. Din pulberea bine omogenizată se cîntăresc în pahare Berzelius aproximativ 2 g și se tratează de 3—4 ori cu cîte 25 ml cloroform, agitînd ușor.

Tabelul II

Rezultatele obținute la determinarea volumetrică a diazepamului

Diazepam cîntărit g	Diazepam găsit g	Diazepam găsit %	Eroarea față de $\bar{X}$	Calcul statistic
0,15631	0,15559	99,54	+0,27	$\bar{X} = 99,27$
0,10842	0,10734	99,00	−0,27	
0,11199	0,11124	99,33	+0,06	$S = 0,246$
0,22489	0,22401	99,61	+0,34	
0,09930	0,09845	99,14	−0,13	$S_X = 0,0712$
0,14132	0,14055	99,46	+0,19	
0,11620	0,11510	99,06	−0,21	$A = 99,27 \pm 0,16$
0,12257	0,12153	99,15	−0,12	
0,13517	0,13414	99,24	−0,03	
0,10112	0,10079	99,68	+0,41	
0,13352	0,13221	99,03	−0,24	
0,15666	0,15511	99,01	−0,26	

Extractul cloroformic astfel obținut se separă de ingrediente printr-o filtrare cantitativă prin hîrtie de filtru (bandă albastră) într-o capsulă de porțelan. Filtrul se evaporă la sec pe baie de apă, iar reziduul obținut se dizolvă în alcool acidulat cu cîteva picături de acid acetic diluat (pH = 3—4). Conținutul capsulei este adus cantitativ în pahare Berzelius, de unde diazepamul este determinat gravimetric după metoda descrisă.

Tabelul III

Rezultatele obținute la determinarea gravimetrică a diazepamului din comprimate

Pulbere din comprimate cîntărită g	Diazepam conținut g	Diazepam găsit g	Eroare %	Diazepam găsit pe comprimat mg
2,00735	0,10107	0,09963	−1,42	9,8569
2,11631	0,10657	0,10362	−1,85	9,7235
2,03567	0,10251	0,10044	−2,02	9,7985
1,99762	0,10059	0,09872	−1,85	9,8138
1,99969	0,10069	0,09869	−1,99	9,8008
2,13395	0,10745	0,10476	−2,50	9,7495
2,20132	0,11085	0,10803	−2,54	9,7458
2,19054	0,11029	0,10827	−1,69	9,8145
2,13688	0,10769	0,10535	−2,17	9,7908
2,09753	0,10562	0,10530	−2,18	9,7428

Cîteva din rezultatele obținute la determinarea diazepamului din comprimate sînt trecute în tabelul III.

Pentru dozarea complexometrică a diazepamului din comprimate se procedează în același mod ca la dozarea lui gravimetrică. După evaporare la sec a extractului cloroformic, reziduul se dizolvă într-o cantitate minimă de acid clorhidric (1 : 1) și se aduce cantitativ într-un balon cotat de 100 ml, apoi se continuă operațiile în mod descris la metoda volumetrică.

Cîteva din rezultatele obținute la dozarea complexometrică a diazepamului din comprimate sînt trecute în tabelul IV.

Tabelul IV

Rezultate obținute la determinarea volumetrică a diazepamului din comprimate

Pulbere din comprimate cîntărită g	Diazepam conținut g	Diazepam găsit g	Diazepam găsit %	Eroarea față de $\overline{X}$
2,34105	0,11799	0,11611	98,41	+0,13
2,02693	0,10216	0,10014	98,02	−0,26
1,98770	0,10018	0,09935	98,86	+0,56
2,10061	0,10587	0,10422	98,44	+0,16
2,11632	0,10666	0,10458	98,05	−0,23
1,97995	0,09979	0,09771	97,91	−0,37
1,99703	0,10066	0,09903	98,38	+0,10
2,03313	0,10248	0,10153	99,17	+0,89
1,98607	0,10057	0,09852	97,96	−0,32
1,99938	0,10077	0,09841	97,66	−0,62
	$\overline{X}$ = 99,28			

CONCLUZII

Se descrie o nouă metodă gravimetrică și volumetrică de determinare a diazepamului ca atare sau din comprimate, bazate pe formarea hexatiocianatocromiatului (III) de diazepam, compus greu solubil în apă.

Metodele propuse sînt ușor de executat, suficient de exacte și folosesc reactivi accesibili.

I.M.F. Cluj Facultatea de farmacie
Catedra de chimie anorganică și analitică
Str. Pasteur, nr. 4

BIBLIOGRAFIE

1. GRECU I., MARCU P. — Anioni complecși în analiza și controlul medicamentelor. Aplicații la dozarea diazepamului, *Farmacia (Buc.)* sub tipar.

2. GRECU I., BARBU S. — Dosages gravimetriques du clordiazepoxide, *Ann. pharm. Fr.*, 1968, *26*, 5, 405—408.

3. GRECU I., BARBU S. — Anioni complecși ai cromului (III) în analiza și controlul unor alcaloizi, *Farmacia (Buc.)* 1972, *20*, 1, 21—26.

4. GRECU I., BARBU S. — *Rev. Chim.*, 1967, *23*, 8.

5. GRECU I., BARBU S. — *Farmacia (Buc.)*, 1968, *16*, 4, 199—204.

Articol intrat în redacție la 13.XI.1972

Indicele de clasificare : 615-014.3 : 615.739.17

RÉSUMÉ

I. Grecou, P. Marcou — COMPLEXES ANIONIQUES DU CHROME (III) DANS L'ANALYSE ET LE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS. APPLICATIONS AU DOSAGE GRAVIMÉTRIQUE ET VOLUMÉTRIQUE DU DIAZEPAM (VALIUM, RO-5-2807, WY 3457)

On décrit une nouvelle méthode gravimétrique et complexométrique pour la détermination du diazepam tel quel ou à partir des comprimés.

Les méthodes sont basées sur la formation de l'hexathio-cyanato-chromiate (III) de diazepam dans lequel le rapport de combinaison diazepam : complexe anionique est de 3:1. Les méthodes proposées sont d'exécution facile, suffisamment exactes et elles emploient des réactifs accessibles.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Grecu, P. Marcu — ANIONISCHE KOMPLEXE DES CHROMS (III) BEI DER PRÜFUNG UND KONTROLLE DER MEDIKAMENTE ANWENDUNGEN FÜR DIE GRAVIMETRISCHE UND VOLUMETRISCHE DOSIERUNG DES DIAZEPAMS (VALIUM, RO-5-2807, WY 3467)

Man beschreibt eine neue gravimetrische und komplexometrische Methode zur Bestimmung des Diazepams als solches oder aus Tabletten.

Die Methode gründet sich auf die Bildung des Diazepam-Hexathiozyanatochromates (III) bei welchem das Verhältnis der Verbindung Diazepam: anionischer Komplex 3 : 1 ist. Die vorgeschlagenen Methoden sind leicht durchzuführen, zeimlich genau und benützen erreichbare Reaktive.

SUMMARY

I. Grecu, P. Marcu — ANIONIC COMPLEXES OF CR (III) IN THE ANALYSIS AND THE CONTROL OF DRUGS. APPLICATIONS TO THE GRAVIMETRIC AND VOLUMETRIC DOSAGE OF DIAZEPAM (VALIUM, RO-5-2807, WY 3467)

A new gravimetric and complexometric method is described, for the determination of diazepam as such or in tablets. The method is based on the formation of hexathiocyanatochromiate (III) of diazepam in which the ratio of combination between the diazepam and the anionic complex is 3:1. The method proposed is easy to perform, sufficiently exact and makes use of accesible reagents.

РЕЗЮМЕ

И. Греку, П. Марку — АНИОНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ХРОМА (III) ПРИ АНАЛИЗЕ И КОНТРОЛЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ПРИМЕНЕНИЕ ИХ ПРИ ГРАВИМЕТРИЧЕСКОЙ И ВОЛЮМЕТРИЧЕСКОЙ ДОЗИРОВКЕ ДИЯЗЕПАМА (ВАЛИУМ: Ro-5(2807; WY 3467)

Излагается новый гравиметрический и комплексометрический метод определения диазепама как таковοго, а также в форме таблеток.

Метод основывается на образовании гексатиоцианата-хромиата (III) диазепама, в которых отношение сочетания диазепама: анионовый комплекс = 3:1.

Предлагаемый метод легко выполняется, он является достаточно точным и требует применения легко доступных реактивов.

REFERAT

ROLUL SISTEMULUI NEUROVEGETATIV ÎN ACȚIUNEA HIPOGLICEMIANTĂ A ACIDULUI PARAAMINOBENZOIC ȘI MALOBENULUI. O ROLI VEGHETATIVNOI SISTEMÎ V GHIPOGLIKEMICESKOM DEISTVII PARAAMINOBENZOINOI KISLOTÎ I MALOBENA, **T. A. Melnikova, R. N. Zozulea.** Farmakologhya i toksikologhya, 1972, 6, 721.

În lucrările publicate anterior, autorii articolului au demonstrat că acidul paraaminobenzoic și malobenul, care este un derivat malonic al acestuia, după administrarea unică sau repetată, reduce glicemia la animalele intacte. În continuare, în experiențe pe 60 de șobolani și 80 de șoareci albi s-a studiat mecanismul acestei acțiuni. Cele două preparate au fost injectate subcutanat în doză de 25 mg/kilocorp. Determinarea glicemiei s-a făcut după 1½—2 ore, cînd efectul hipoglicemic este cel mai pronunțat. S-au făcut 4 serii de experiențe. În prima serie s-a studiat acțiunea insuliniformă a celor două preparate, datele obținute fiind comparate cu rezultatele observațiilor făcute asupra animalelor martor cărora li s-a injectat soluție izotonică de clorură de sodiu. Intensitatea efectului substanțelor studiate a fost apreciată după scăderea glicemiei la animalele intacte după injectarea sîngelui recoltat de la animalele la care s-a injectat în prealabil unul dintre preparate. În seria a doua a experiențelor a fost studiată modificarea glicemiei după injectarea prealabilă a 1 ml de atropină urmată de injectarea preparatelor. În seria a treia a fost studiat efectul celor două substanțe asupra conținutului de glicogen din ficat (s-a folosit metoda Kemp și Kits, van Heijningen, 1954). În seria a patra a experiențelor a fost studiat efectul preparatelor în cauză după stimularea sistemului nervos simpatic cu adrenalină. Condițiile experimentale au fost aceleași în toate seriile de experiențe. S-a ajuns la concluzia că efectul hipoglicemic al acidului paraaminobenzoic și al derivatului acestuia se poate realiza prin creșterea activității insulinice a sîngelui la care participă segmentul periferic al sistemului nervos parasimpatic. Ambele preparate favorizează acumularea glicogenului în ficat, acest lucru ieșind mai clar în evidență dacă preparatele în cauză sînt administrate timp mai îndelungat, respectiv două săptămîni. Acumularea glicogenului în ficat sub acțiunea acidului paraaminobenzoic este condiționată de efectul acestuia asupra procesului de descompunere și de sinteză a glicogenului în ficat. Efectul malobenului asupra formării de glicogen se manifestă, în esență, prin acțiunea sa stimulantă asupra sistemelor colinoreactive periferice.

Dr. *Ivașcu Bogdan*

Testarea fitofarmacodinamică a Neoxazolului asupra algei Scenedesmus acutus*

S. Pop, Viorica Aruştei

(Disciplina de farmacodinamie I.M.F. Cluj, prof. dr. S. Pop)

REZUMAT *In această lucrare, autorii urmăresc acţiunea Neoxazolului asupra algei* Scenedesmus acutus *în culturi de laborator, în concentraţii cuprinse între 0,001 g‰ şi 2 g‰.*

Din cercetările efectuate, rezultă că, acţiunea inhibitoare asupra creşterii dezvoltării şi multiplicării algei, apare proporţional cu doza utilizată. Paralel se modifică biomasa algelor şi aspectul morfologic al celulelor.

Efectul inhibitor maxim al sulfamidei apare şi persistă în tot timpul cercetărilor la concentraţia de 0,100 g‰ Neoxazol.

Rezultatele obţinute concordă cu valoarea terapeutică a sulfamidei asupra germenilor patogeni şi ne semnalează importanţa algei Scenedesmus acutus *ca test fitofarmacodinamic pentru studiul acţiunii substanţelor din această grupă.*

— *neoxazol*
— *farmacodinamie*
— *alge*

Introducerea celulei vegetale ca test biologic în cercetarea acţiunii medicamentelor a luat o dezvoltare din ce în ce mai mare pe plan mondial, deoarece deosebirea dintre celula vegetală şi cea animală, în procesele esenţiale ale naturii vii, nu este semnificativă (27). Pe de altă parte, în cercetarea experimentală, celula vegetală, în comparaţie cu celula animală, prezintă o seamă de avantaje : celula vegetală se poate cultiva fără greutate la temperatura mediului ambiant, în medii nutritive uşor de realizat şi are un indice mitotic foarte ridicat. Prin aceste calităţi, celula vegetală s-a dovedit a fi un test biologic deosebit de sensibil la modificarea condiţiilor de mediu, un test biologic rapid şi economic în cercetarea acţiunii medicamentelor şi substanţelor la nivelul celular şi subcelular.

Dintre testele biologice bazate pe celule vegetale, în ultimul timp a luat o mare răspîndire utilizarea celulelor de alge pentru studierea acţiunii medicamentelor şi a diferitelor grupe de substanţe. Sensibilitatea crescută a algelor unicelulare şi pluricelulare se explică prin prezenţa unui echipament enzimatic deosebit de complex, prin care aceste celule răspund rapid la acţiunea diferitelor substanţe introduse în mediul de cultură. Modificările numerice ale celulelor de algă, în sensul creşterii sau descreşterii, schimbările lor sub aspect morfologic, cu apa-

* Lucrarea a fost comunicată la U.S.S.M., filiala Cluj, Cercul de *terapeutică şi farmacologie*, şedinţa din 26.X.1972

riţia unor elemente caracteristice urmate sau nu de suprimarea vieţii lor, ne dau indicaţii preţioase asupra modului de acţiune a substanţelor în funcţie de modul fitofarmacodinamic utilizat.

Din literatura de specialitate în care se urmăreşte acţiunea diferitelor substanţe asupra unor specii de alge verzi în culturi de laborator menţionăm în primul rînd, lucrările acad. Şt. Peterfi şi colab. (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). Pe baza semnalărilor mai recente rezultă că algele monocelulare se utilizează tot mai frecvent în evaluarea acţiunii la nivel celular a numeroase medicamente şi substanţe, cum sînt: aditive alimentare (9,29), antibiotice, citostatice (5, 10, 3, 4, 6, 7, 8, 31, 32, 34), sulfamide (28), erbicide (3, 33), insecticide şi pesticide (30) etc.

Ţinînd seama de lucrările de mai sus privind valoarea testelor vegetale în determinarea acţiunii biologice a unor substanţe, colectivul disciplinei de farmacodinamie a urmărit introducerea ca test fitofarmacodinamic a algei *Scenedesmus acutus,* privind controlul acţiunii medicamentelor (19, 22), a unor substanţe active din grupa citostaticelor (17, 20, 24, 25, 26, 2), a biostimulatoarelor (23) şi a unor medicamente cu acţiune antimicrobiană.

În lucrarea prezentată am studiat acţiunea Neoxazolului asupra culturilor de *Scenedesmus acutus* în condiţii de laborator.

MATERIAL ŞI METODĂ

În eprubete obişnuite, cu diametrul de 1,5 cm, prevăzute cu dop de vată învelit în tifon, sterilizate în prealabil, s-au introdus 10 ml mediu nutritiv Benecke şi 0,2 ml suspensie omogenizată de algă dintr-o cultură standard (15, 17, 20).

Pentru cercetare am folosit 45 de eprubete cu algă grupate în 9 loturi. Primul lot a servit drept martor, începînd cu al doilea lot, în mediul de cultură s-a introdus Neoxazol în concentraţii crescînde, de la 0,001 la 2,00 g‰. În cercetare s-au utilizat următoarele concentraţii: 0,001; 0,002; 0,010; 0,020; 0,100; 0,200 1,00; şi 2,00 g‰.

Acţiunea Neoxazolului asupra algei *Scenedesmus acutus* a fost urmărită la diferite intervale de timp şi anume 14; 28; 42; şi 56 de zile. La microscop, pe lama Buerker, s-au urmărit modificările numerice ale celulelor de algă la însămînţare şi la intervalele de timp semnalate, cît şi modificările lor morfologice. Paralel, s-au efectuat determinări şi asupra modificărilor biomasei algei la fotometrul Pulfrich (Zeiss), cuva 0,997 filtrul L_2 57.

DISCUŢIA REZULTATELOR

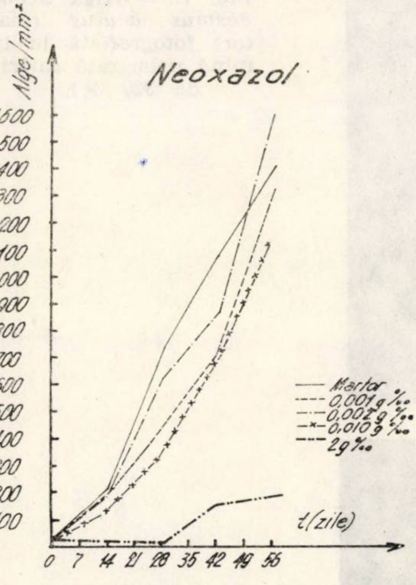
Pentru interpretarea rezultatelor ne-am propus urmărirea acţiunii Neoxazolului asupra algei pentru fiecare concentraţie în parte (graficele 1 şi 2).

Algele crescute în mediul mineral nutritiv Benecke — considerat ca martor — prezintă un polimorfism accentuat, evidenţiindu-se grupări de 4 celule dispuse după axa longitudinală a celulei, cît şi grupări alcătuite din două celule şi foarte rar celule izolate.

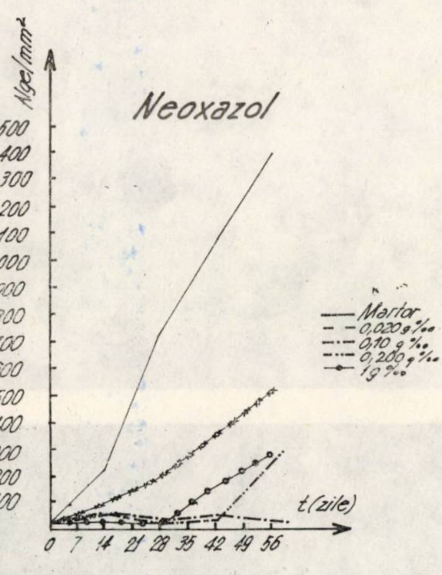
Concentraţia de Neoxazol 0,001 g‰ prezintă în raport cu martorul, valori mai scăzute la toate intervalele de timp considerate. În primele 42 de zile de cultură, valorile sînt semnificativ scăzute faţă de martor, observîndu-se, în intervalul cuprins între ziua a 42-a şi a 56-a

de cultură, o creștere marcată a numărului de celule, fără a se depăși însă martorul.

Microscopic nu se evidențiază modificări ale celulelor de *Scenedesmus* ; celulele prezintă polimorfismul caracteristic culturilor în mediul nutritiv mineral Benecke (fig. 2).



Graficul 1



Graficul 2

Concentrația de Neoxazol 0,002 g% duce la valori numerice ale celulelor de *Scenedesmus* mai scăzute comparativ cu martorul în primele 42 de zile de cultură. În intervalul cuprins între ziua a 42-a și a 56-a de cultură se menționează valori numerice ridicate ale celulelor, depășind chiar valorile martorului. Din punct de vedere morfologic, la microscop, celulele nu se diferențiază de cel al culturilor de algă martor.

Sub acțiunea Neoxazolului în concentrație de 0,010 g‰ se menționează valori numerice mai mici decît cele ale martorului pentru toată durata experiențelor. Creșterea culturilor se face într-un ritm mai lent, în special în primele 28 de zile, după care se observă o creștere numerică într-un ritm mai ridicat. Caracteristic acestor celule sînt tulburările de mitoză avansate evidențiate prin prezența cenobiilor atipice, impare (fig. 3).

Comparativ cu concentrația de Neoxazol 0,010 g‰, concentrația de 0,020 g‰, prezintă acțiune inhibitoare mult mai intensă la toate intervalele de timp urmărite, aceasta fiind maximă la 28 de zile. La microscop se observă tulburări ale diviziunii celulare, care se caracterizează prin lipsa polimorfismului. Cloroplasmul are dimensiuni reduse și este orientat spre membrana celulară, care este groasă. El ocupă parțial celula, observîndu-se tendința la vacuolizare. Se observă, de asemenea, și forme celulare mici, alături de celule cu aspect normal (fig. 4).

Concentrația de Neoxazol 0,100 g‰ prezintă efectul inhibitor cel mai intens asupra creșterii numerice a celulelor de *Scenedesmus*, com-

parativ cu toate concentrațiile utilizate anterior. Valorile numerice ale celulelor sînt foarte scăzute în raport cu martorul. Astfel, la 14 zile de cultură, aceste valori sînt de 3,2 ori mai mici, la 28 de zile de 14,20 ori mai mici, la 42 de zile de 19,80 ori mai mici, iar la 56 de zile efectul

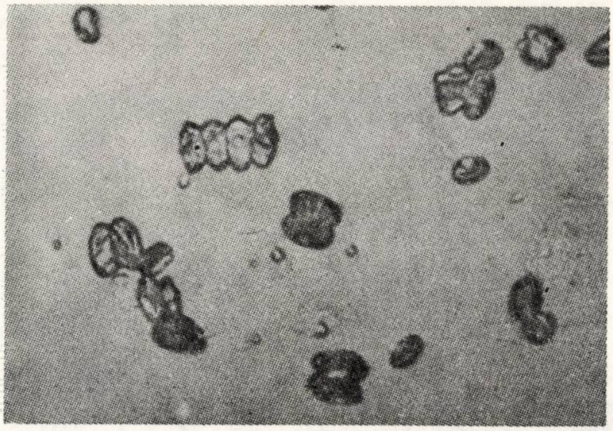


Fig. 1. — Alga *Scenedesmus acutus* (martor) fotografiată la lumină polarizată (mărită de 320 ×).

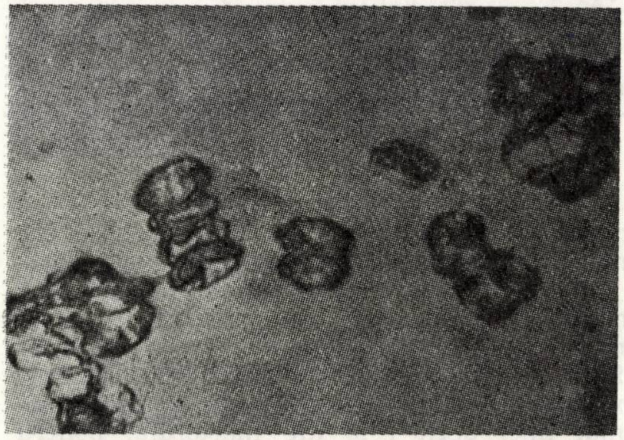


Fig. 2. — Alga *Scenedesmus acutus* în mediu nutritiv cu Neoxazol 0,001 g‰, fotografiată în lumină polarizată (mărită de 320×).

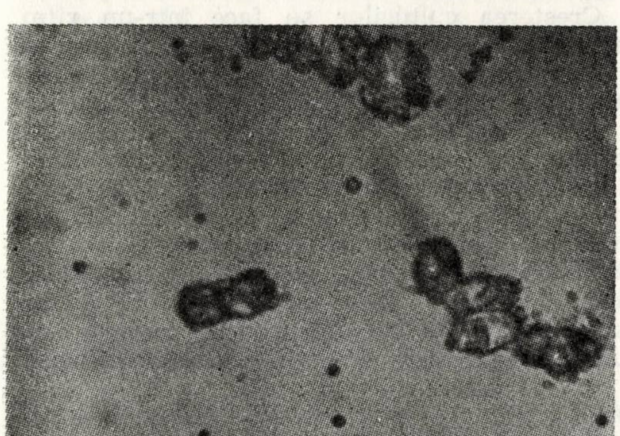


Fig. 3. — Alga *Scenedesmus acutus* în mediu nutritiv cu Neoxazol 0,010 g‰, fotografiată în lumină polarizată (mărită de 320 ×).

inhibitor este maxim, obţinîndu-se valori de 44,24 ori mai mici faţă de martor.

Aspectul microscopic al celulelor de *Scenedesmus acutus* cultivate în mediul Benecke cu adaos de Neoxazol 0,100 g‰ este caracteristic. Forma alungită a celulelor de algă apare rar în cîmpul microscopic, semnalîndu-se atît forme rotunde globuloase, de dimensiuni mici care predomină cît şi forme hipertrofiate. Aspectul algelor presupune apariţia unor tulburări metabolice profunde privind reglajul celular al diviziunii, formei şi mărimii, induse de această concentraţie mărită de Neoxazol. Un fapt interesant de semnalat este tendinţa de fisurare a membranelor celulare (fig. 5).

Concentraţia de Neoxazol 0,200 g‰ prezintă un efect inhibitor intens pe toată durata considerată. Valorile numerice ale celulelor sînt inferioare celor obţinute sub acţiunea Neoxazolului în concentraţie de

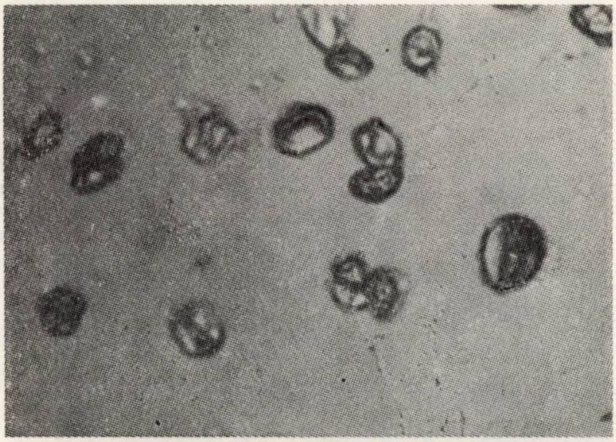


Fig. 4. — Alga *Scenedesmus acutus* în mediu nutritiv cu adaos de Neoxazol 0,020 g‰, fotografiată în lumină polarizată (mărită de 320 ×).

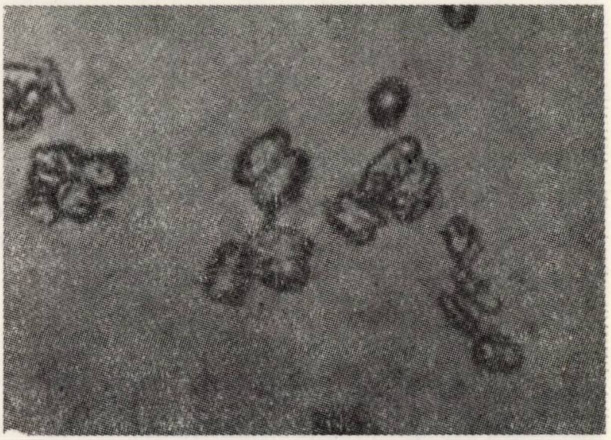


Fig. 5. — Alga *Scenedesmus acutus* în mediu nutritiv cu adaos de Neoxazol 0,100 g‰, fotografiată în lumină polarizată (mărită de 320 ×).

0,100 g‰, cu excepţia valorilor din ziua a 56-a de cultură, cînd concentraţia de Neoxazol 0,200 g‰ duce la valori numerice crescute.

Modificările morfologice ale celulelor se aseamănă cu cele produse de concentraţia de Neoxazol 0,100 g‰, observîndu-se numeroase forme celulare mici alături de celule de dimensiuni mari. Este caracte-

ristică predominanța celulelor mari de algă, care au cloroplastul dispus în inele concentrice și tendința de fisurare a membranelor (fig. 6).

Acțiunea concentrației de Neoxazol 1 g‰ este intens inhibitoare în primele 28 de zile de cultură. În intervalul cuprins între ziua a 28-a și a 56-a de cultură se remarcă o tendință de creștere numerică a celulelor, fără a se depăși valoarea martorului. Din punct de vedere morfologic, algele sînt dispuse în conglomerate formate din celule rotunde, mici, care prezintă cloroplastul divizat în mai multe fragmente. Se remarcă liza rapidă a acestor celule, ceea ce indică efectul toxic al Neoxazolului în concentrație de 1 g‰ (fig. 7).

Concentrația de Neoxazol 2 g‰ prezintă efectul inhibitor intens, care se menține în primele 28 de zile de cultură, după care descrește ca intensitate. La microscop, aspectul celulelor este asemănător cu cel obținut sub acțiunea Neoxazolului în concentrație de 1 g‰.

Fig. 6. — Alga *Scenedesmus acutus* în mediu nutritiv cu adaos de Neoxazol 0,200 g‰, fotografiată în lumină polarizată (mărită de 320 ×).

Fig. 7. — Alga *Scenedesmus acutus* în mediu nutritiv cu adaos de Neoxazol 1 g‰, fotografiată în lumină polarizată (mărită de 320 ×).

Paralel cu efectul inhibitor semnalat la toate concentrațiile utilizate se remarcă și modificări privind biomasa algelor exprimată prin extincțiile înregistrate la fotometrul Pulfrich.

Rezultatele cercetărilor noastre cu Neoxazol, privind acțiunea inhibitoare asupra celulelor de *Scenedesmus acutus,* concordă cu cele

evidențiate de *Schopfer* (28). Acest autor, studiind sensibilitatea unor alge la sulfamidă, găsește, în cazul algelor *Scenedesmus obtusiusculus*, *Chlorella rubescens*, *Pleurococcus* sp și *Dictyococcus cinnabrinus*, apariția unui efect de inhibiție a creșterii. Efectul obținut a fost deosebit de stabil și nu a putut fi înlăturat prin adăugarea la mediul de cultură a bazelor purinice, pirimidinice sau a hidrolizatului de cazeină.

CONCLUZII

Studiul acțiunii asupra creșterii, dezvoltării și multiplicării celulelor algei *Scenedesmus acutus* duce la următoarele concluzii :

1. Neoxazolul prezintă o acțiune inhibitoare asupra creșterii, dezvoltării și multiplicării algei *Scenedesmus acutus*.

2. Intensitatea acțiunii inhibitoare citostatice a Neoxazonului crește proporțional cu concentrația utilizată. Paralel cu concentrațiile utilizate, se modifică și biomasa algei.

3. Este de remarcat că efectul inhibitor maxim se înregistrează la concentrația de 0,100 g‰ Neoxazol și persistă la toate intervalele de timp considerate.

4. Modificări semnificative ale aspectului morfologic al celulelor de *Scenedesmus acutus* s-au obținut la toate concentrațiile de Neoxazol utilizate. Aceste modificări sînt direct proporționale cu concentrațiile folosite. La concentrațiile de Neoxazol de 1 și 2 g‰ se remarcă modificări profunde, alteori ireversibile.

5. Din cercetările efectuate, rezultă evident că Neoxazolul posedă un potențial citostatic remarcabil asupra algei *Scenedesmus acutus*, fapt care concordă cu efectele terapeutice ale acestui medicament asupra germenilor patogeni.

Datele obținute confirmă valoarea testului fitofarmacodinamic pe algă, pentru studiul substanțelor din această grupă.

BIBLIOGRAFIE

1. ADDISON D. A., BARDSLEY C. E. — *Weed. Sci.*, 1968, *14*, 4, 427—429.
2. ARUSTEI VIORICA — Cercetări farmacognostice pentru valorificarea algei *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod. Teză de doctorat I. M. F. Cluj, 1971.
3. CZYGAN F. C. — *Arch. f. Mikrobiol.*, 1964, *47*, 3, 251—259.
4. CZYGAN F. C. — *Naturwiss.*, 1964, *51*, 10, 244.
5. GRUIA L. — *Biol. Plant.* (Praha), 1966, *8*, 4, 273—276.
6. INVANITSKAYA L. P., MANAFOVA N. — *Antibiotiki*, 1968, 13, 12, 1 104—1 109.
7. IVANITSKAYA L. P., UPITER G. D. — *Antibiotiki*, 1965, *10*, 1, 65—67.
8. JACOBSON B. S., SALMON R. J., LANSKY L. I. — *Exptl. Cell. Res.*, 1964, *36*, 1, 1—13.
9. OTOHARU I., YOKO I., SAKAE Y. — *Nagoya Shiritus Daigaku Yakugakubu Kenkyu Nempo*, 1966, 14, 66—78. of. C. A., 1968, 68, 5, p. 1965, 14, 66—78. 66—78.

10. PALUT DANUTA, SYROWATKA T. — *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.*, 1968, 19, 6, 669—74.

11. PETERFI ST. — Contribuţii la morfologia algei verzi *Microthamnion Kützingianum Naeg.* Teză de doctorat. Ed. Minerva, Cluj 1937.

12. PETERFI ST. — *Acta Bolyaina*, 1964, 1, 44—69.

13. PETERFI ST. — *Acta Bolyaina*, 1948, *II*, 75—80.

14. PETERFI ST., BRUGOVITZKY EDITH, NAGY-TOTH FR. — *Stud. Cerc. biol., Cluj.*, 1958, 9, 2, 249—260.

15. PETERFI ST., BRUGOVITZKY EDITH, KOZMA I., NAGY-TOTH FR. — *Acta. Biol. Acad. Sci. Hung.*, 1959, *X*, 187—196.

16. PETERFI ST., BRUGOVITZY EDITH, NAGY-TOTH FR. — *Studia Univ. Babeş-Bolyai*, ser. Biol., 1962, 1, 67—74.

17. PETERFI ST., NAGY-TOTH FR., BARNA ADRIANA — *Rev. Roum. biol. ser. de Bot.* 1967, *12*, 5, 373—377.

18. PETERFI ST., BRUGOVITZKY EDITH, NAGY-TOTH FR. — *Studia Univ. Babeş-Bolyai, ser. Biol.*, 1964, 1, 59—63.

19. POP S., ARUSTEI VIORICA — *Natura*, ser. *Biol.*, 1970, 22, 1, 73—74.

20. POP S., GAGIU F., ARUSTEI VIORICA, CSAVASSY CY. — *Rev. Med. Tîrgu Mureş*, 1965, *11*, 3—4, 412—413.

21. POP S., GAGIU F., ARUSTEI VIORICA, DAICOVICIU C., BINDER URSULA — Dtsch. Pharmakol. Gessel & Frühjahrstagung, 24—27 Aprilie 1966, Mainz.

22. POP S., ARUSTEI VIORICA — *Natura*, ser. *Biol.*, 1967, 19, 4, 72—74.

23. POP S., ARUSTEI VIORICA, KORY M. — *Clujul med.*, 1968, *XLI*, 2, 191—195.

24. POP S., GAGIU F., ARUSTEI VIORICA, CSAVASSY G., VALAU GRETA — *Clujul Med.*, 1968, *XLI*, 3, 355—359.

25. POP S., GAGIU F., ARUSTEI VIORICA, KORY M., TOMUS C., BEBESEL ELENA — *Farmacia* (Buc.), 1968, 16, 7, 405—408.

26. POP S., GAGIU F., ARUSTEI VIORICA, CSAVASSY G., TODOR GRETA, TOMUS C. — Conf. naţională de farmacie, Bucureşti, 1968.

27. RETEZEANU MARIA — Cercetări citologice şi fiziologice ale acţiunii EDTA asupra plantelor. Teză de doctorat, Bucureşti, 1968.

28. SCHOPFER J. F. — *Ber. Schweitz. Bot. Ges.*, 1968, 78, 16—65.

29. TAKEMURA H., YAMAMOTO S., ISHIVARA H., ISHIZAKA D. — *Shokuhin Eiseigaku Zassi.*, 1969, *10*, 328—33.

30. TATSUYAMA K. — *Nippon Shokubutse Byori, Gakkaido*, 1967, *33*, 3, 192—195.

31. TUGARINOV V. V., KUZNETSOV V. V. — *Tr. Mosk. Obsh. Ispyt. Prir. Otd. Biol.*, 1966, 22, 163—169.

32. TUGARINOV V. V. — *Genetica*, 1967, 3, 101—106.

33. VANCE B. D., SMITH D. L. — *Text. J. Sci.*, 1969, *20*, 4, 329—337.

34. YEHUDA B. S., OPHIR I. — *Planta*, 1970, 91, 195—203.

Articol intrat în redacţie : 20.XI.1972.

Indicele de clasificare : 615.778.25-015 : 582.263

RÉSUMÉ

S. Pop, *Viorica Aruştei* — L'ÉPREUVE PHYTO-PHARMACODYNAMIQUE DU NEOXAZOL SUR L'ALGUE SCENEDESMUS ACUTUS

Dans ce travail, les auteurs étudient l'action que le Neoxazol exerce sur l'algue *Scenedesmus acutus* en cultures de laboratoire, dans des concentrations qui varient entre 0,001 g‰ et 2 g‰.

Il résulte, des recherches effectuées, que l'action inhibitrice sur la croissance, le développement et la multiplication de l'algue, s'avère proportionnelle à la dose utilisée. Parallèlement la biomasse des algues ainsi que l'aspect morphologique des cellules se modifient.

L'effet inhibiteur de la sulfamide apparaît et persiste tout au long des recherches à la concentration de 0,100 g‰ Neoxazol.

Les résultats obtenus concordent avec la valeur thérapeutique de la sulfamide qui s'exerce sur les germes pathogènes et nous signale l'importance de l'algue *Scenedesmus acutus* en tant que test phyto-pharmacodynamique pour l'étude de l'action des substances appartenant à ce groupe.

ZUSAMMENFASSUNG

S. Pop, *Viorica Aruştei* — PHYTOPHARMAKODYNAMISCHE TESTIERUNG DES NEOXAZOLS AUF DER ALGE SCENEDESMUS ACUTUS

In dieser Arbeit verfolgten Verff. die Wirkung des Neoxazols auf die Alge *Scenedesmus acutus* in Laborkulturen bei Konzentrationen von 0,001 g‰ und 2 g‰.

Wie die Ergebnisse zeigen, ist die unterdrückende Wirkung auf das Wachstum, die Entwicklung und Vermehrung der Alge im direkten Verhältnis mit der angewendeten Dosis. Parallel verändert sich die Biomasse der Algen sowie der morphologische Aspekt der Zellen.

Der maximale unterdrückende Effekt des Sulfonamids scheint während der ganzen Zeit der Untersuchung bei 0,100 g‰ Neoxazol fortzubestehen.

Die Ergebnisse sind in Ubereinstimmung mit dem therapeutischen Wert des Sulfonamids auf die pathogenen Keime und zeigen uns die Bedeutung der *Scenedesmus acutus*-Alge als phytopharmakodynamischer Test zur Untersuchung der Wirkung von Substanzen dieser Gruppe.

SUMMARY

S. Pop, *Viorica Aruştei* — PHYTOPHARMACODYNAMIC TESTING OF NEOXAZOL ON THE SCENEDESMUS ACUTUS ALGAE

In the present study the authors followed the action of Neoxazol on the *Scenedesmus acutus* algae in laboratory cultures, in concentrations between 0,001 g‰ and 2 g‰. From the investigations carried out it appears that the inhibiting action on the growth, developement and multiplication of the algae appears to be directly proportional to the amount employed. The biological mass of the algae undergoes a parallel change, as well as the morphological aspect of the cells. The maximum inhibiting effect of sulphonamide appears

and is maintained during the entire duration of the study at a concentration of 0,100 g‰ of Neoxazol. The results obtained are in accordance with the therapeutical value of this sulphonamide and its effects on pathogenic germs and indicate the importance of the algae of the *Scenedesmus acutus* type for the phytopharmacodynamic testing of the action of substances from this group.

РЕЗЮМЕ

С. Поп, ВиорикаАручтей — ТЕСТИРОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ ФИТОФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НЕОКСАЗОЛА НА ВОДОРОСЛИ SCENEDESMUS ACUTUS

В своей работе авторы наблюдали действие неоксазола на водоросль *Scenedesmus acutus* в лабораторных культурах и в концентрациях в пределах 0,001‰—2,0 г ‰.

Из осуществленных исследований можно заключить, что тормозящее действие на рост, развитие и размножение водорослей является пропорциональным примененной дозе. Параллельно изменяется биомасса водорослей и морфологическая картина клеток.

Максимальное тормозящее действие неоксазола появилось и сохранилось в течение всего времени исследований при концентрации 0,100 г‰ препарата.

Полученные с точки зрения их терапевтического действия этого сульфамида результаты совпадают с действием на патогенных возбудителей, указывая на важность использования водоросли *Scenedesmus acutus* в качестве фитофармакодинамического теста для исследования действия препаратов этой группы.

Utilizarea tensidelor la prepararea emulsiilor Nota I. HLB-ul optim și rolul lui în stabilitatea emulsiilor U/A

Zamfira Csath-Stîncel, Maria Nagy

Disciplina de tehnică farmaceutică a I. M. F. Tg. Mureș

REZUMAT *Avînd în vedere diferențele existente în literatura de specialitate referitoare la HLB-ul optim al uleiurilor s-au studiat comparativ aceste date la* Ol. Ricini *și* Ol. Paraffini *oficinale în F. R. VIII, în emulsii U/A, preparate cu emulgatorii complecși formați din Tween și Span în proporții calculate cu formula Griffin.*

S-a constatat că HLB-ul optim nu este specific numai pentru uleiul respectiv, ci el diferă și dependent de concentrația fazei uleioase : 20%, respectiv 40%.

Emulsii

Trecînd în revistă teoriile referitoare la formarea emulsiilor, se poate constata că actualmente nu dispunem de o teorie unitară și de metode care să permită să se prevadă stabilitatea și calitatea unei emulsii (14, 15). De aceea, în cercetările fundamentale și practice din domeniul tehnologiei, în cursul elaborării formulelor de preparare a sistemelor emulsionate și în alegerea emulgatorilor se acordă o atenție deosebită noțiunii balanței hidrofil-lipofile (HLB), mai ales în cazul utilizării tensidelor sintetice (1, 4, 6, 8, 9, 12, 13, 19, 20, 25, 26).

Există însă o serie de cercetări recente (14, 15, 21, 12, 11) care critică tendința de a considera sistemul HLB ca un criteriu absolut în stabilitatea emulsiilor.

Inițiatorul sistemului HLB, Griffin (5) introduce noțiunea de „HLB optim" *(required HLB)* al uleiului sau al fazei uleioase, pentru o orientare mai rapidă în privința emulgatorilor celor mai corespunzători. În literatura de specialitate recentă găsim însă date destul de neconcordante asupra H.L.B.-ului optim al unor substanțe lipofile (1,16—18, 24, 25), care se pot atribui condițiilor diferite de lucru și control, calității și concentrațiilor variate în ulei, precum și calității și cantității emulgatorilor utilizați.

Luînd ca exemplu două uleiuri mai des întîlnite în practica farmaceutică, Ol. Ricini și Ol. Paraffini, găsim la primul valori de HLB optim = 14 (25, 26) și 8 (16—18), iar la al doilea o gamă întreagă, de la 8 (2), 8, 5—9 (23), 10 (1, 15—17, 26), 10, 5 (2, 9, 22), 11 (25), pînă la 12 (12, 24).

Avînd în vedere aceste diferențe am efectuat cercetări în această direcție, căutînd să determinăm HLB-ul optim al unor uleiuri emulsionate în apă, cu ajutorul tensidelor neionice de tip Tween și Span.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am preparat emulsii cu un ulei vegetal (Ol. Ricini) și un ulei mineral (Ol. Paraffini), în concentrații de 20 și 40% în apă. Ca emulgatori am utilizat amestecuri de Tween și Span calculate conform HLB-ului optim al uleiului, după formula Griffin :

$$A\% = \frac{100\,(X - HLB_b)}{HLB_a - HLB_b}$$ unde : A = g% emulgator hidrofil ;

$B\% = 100 - A\%$

B = g% emulgator lipofil ;
X = HLB-ul optim al uleiului ;
HLB_a = HLB-ul emulgatorului hidrofil ;
HLB_b = HLB-ul emulgatorului lipofil.

Într-o primă fază a cercetărilor (3) am determinat concentrația optimă de emulgator (4—5%). În cercetările de față, comparînd diferite valori de HLB optim, la uleiurile cercetate, am căutat să determinăm condițiile cele mai corespunzătoare pentru emulsionarea uleiurilor oficinale la noi, cu tensidele cele mai accesibile în farmacii.

Prepararea emulsiilor. S-a utilizat metoda inversării fazelor (3) într-un agitator electric cu palete, la turația de 200 rot./min., timp de 15 min. la temperatura de cca 60°, dizolvînd amestecul de emulgatori în uleiul încălzit, în concentrație de 4—5%. Preparatele s-au păstrat la 25°.

Metode de determinare a calității emulsiilor

1. *Timpul de separare spontană,* exprimat în „stabilitate în zile", respectiv „gradul de eficacitate al emulgatorului" (GEF), determinat cu metoda Racz și Kohári (18) bazată pe măsurarea stratului de emulsie nedescompusă, după 3 luni de păstrare în cilindri gradați.
2. *Stabilitate la centrifugare,* exprimată în „emulsie %".
3. *Determinarea gradului de dispersie,* exprimînd cu *K,* după Münzel (12), numărul de sfere rezultate dintr-un gram de ulei emulsionat.
4. *Controlul vîscozității,* determinat de vîscozimetrul Höppler, la 25°.
5. *Determinarea tensiunii superficiale,* cu stlagmometrul Traube la 25°. Determinările de mai sus s-au efectuat după principiile descrise într-o lucrare anterioară.

În seriile de emulsii-test pentru determinarea HLB-ului optim al uleiului de ricin s-a folosit o pereche standard de emulgator complex ($Tween_{80} + Span_{80}$) în concentrații de 5% la emulsii cu 20% ulei și 4% la cele cu 40% ulei.

În cazul uleiului de parafină a figurat aceeași pereche standard în cantitate similară (5%) la ambele concentrații de ulei emulsionat (20 și 40%).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Caracterele emulsiei de ulei de ricin 20 și 40%, în funcție de valoarea HLB, sînt trecute în fig. 1 și 2.

Din fig. 1 se vede că emulsia a prezentat o stabilitate maximă la valoarea HLB optimă = 14, pe cînd emulsia cu 40% ulei (fig. 2)

arată un HLB optim la valoarea 12. Acest fapt este confirmat, atît de probele de stabilitate (separare spontană, centrifugare), cît și de valorile gradului de dispersie. Deci, se poate constata că valoarea HLB optimă a unui ulei variază și în raport cu concentrația uleiului emulsionat.

Referitor la valorile obținute la controlul vîscozității se constată o neconcordanță față de probele de stabilitate, la concentrația de 20% ulei (fig. 1), pe cînd la emulsiile cu 40% ulei, vîscozitatea indică în mod corect stabilitatea (fig. 2). Fenomenul se încadrează în observațiile noastre anterioare (3, 10) și ale altor cercetători, conform cărora la emulsiile fluide vîscozitatea intervine mai puțin ca factor stabilizator (18, 21—23). Nici valorile tensiunii superficiale nu variază

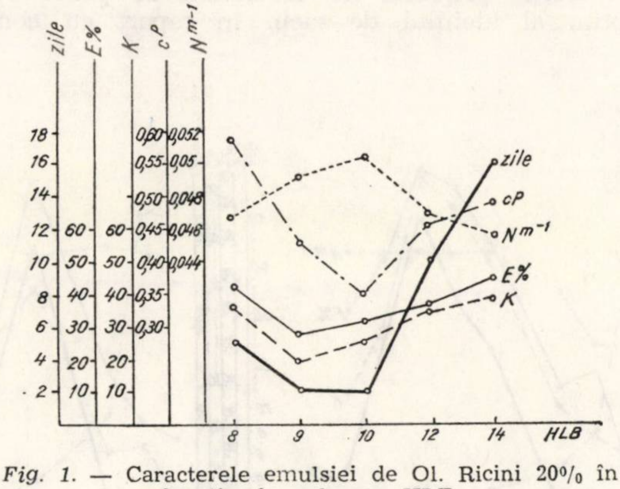


Fig. 1. — Caracterele emulsiei de Ol. Ricini 20% în funcție de valoarea HLB.

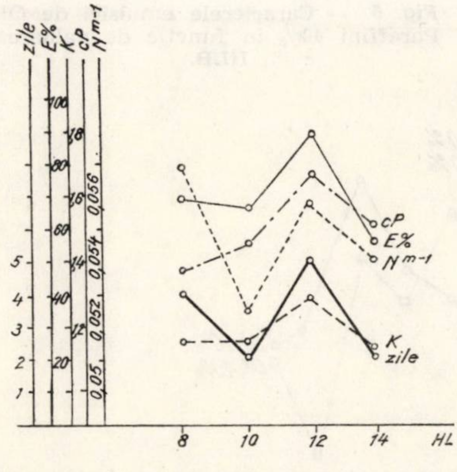


Fig. 2. — Caracterele emulsiei de Ol. Ricini 40% în funcție de valoarea HLB.

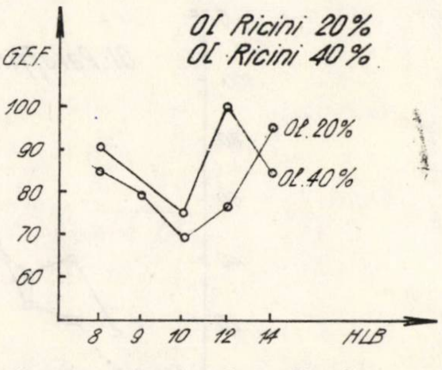


Fig. 3. — Grad de eficacitate al emulgatorului la emulsia Ol. Ricini 20% și 40%.

proporţional cu stabilitatea probelor, fapt semnalat şi în cercetările noastre anterioare (3).

O exprimare grafică a stabilităţii emulsiilor de ulei de ricin s-a făcut cu ajutorul valorilor „gradului de eficacitate al emulgatorului", reprezentate în fig. 3.

Gradul de eficacitate al emulgatorului dependent de HLB, la emulsii de ulei de ricin 20 şi 40%.

Şi din valorile gradului de eficacitate se poate vedea variaţia HLB-ului optim al uleiului de ricin în raport cu concentraţia lui în emulsie.

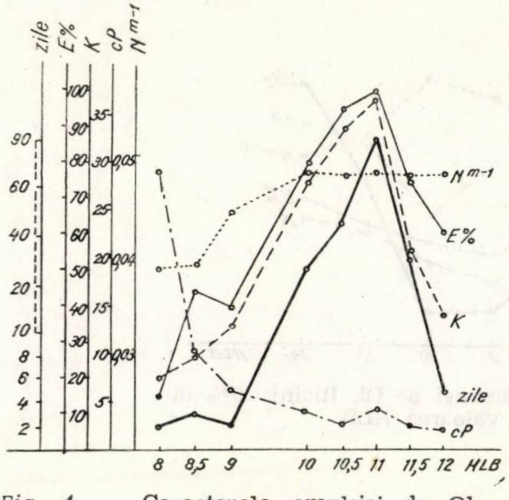


Fig. 4. — Caracterele emulsiei de Ol. Paraffini 20% în funcţie de valoarea HLB.

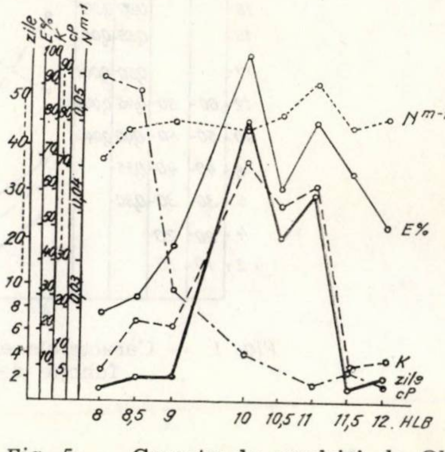


Fig. 5. — Caracterele emulsiei de Ol. Paraffini 40% în funcţie de valoarea HLB.

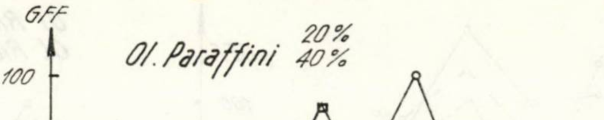


Fig. 6. — Grad de eficacitate al emulgatorului la emulsia Ol. Paraffini 20% şi 40%

În cazul emulsiei de ulei de parafină, pentru verificarea valorilor HLB-ului optim citate de literatura de specialitate a fost necesară compararea unui număr mai mare de probe, seria de emulsii-test fiind cuprinsă între HLB optim de : 8—8,5—9—10—10,5—11—11,5 şi 12.

Caracterele emulsiilor de ulei de parafină 20 și 40%, în funcție de valoarea HLB sînt trecute în figurile 4 și 5.

Din figura 4 rezultă că stabilitatea cea mai mare a prezentat proba la HLB optim de 11 în cazul emulsiei cu 20% ulei, care a rămas omogenă 3 luni (fiind reomogenizabilă și după 6 luni), cu grad de dispersie foarte avansat ($K = 97$) și neseparabilă la centrifugare.

Figura 5 scoate în evidență, la emulsia cu 40% ulei de parafină, valori maxime la HLB optim 10, deci și în acest caz concentrația uleiului emulsionat determină valoarea HLB necesară. Cu toate că și la HLB 11 s-au obținut emulsii destul de stabile, ele au atins calitatea probelor cu valoarea HLB 10. Este interesantă diferența mare de stabilitate existentă la seriile cu valori mai mici și mai mari de HLB, față de probele cu HLB optim în jur de 10—11.

De altfel, datele de mai sus sînt subliniate de valorile „gradului de eficacitate al emulgatorului" din figura 6.

Gradul de eficacitate al emulgatorului dependent de HLB, la emulsii de ulei de parafină 20% și 40%.

Referitor la variația viscozității, atît la 20, cît și la 40% ulei de parafină emulsionat, valorile scad proporțional cu creșterea HLB-ului, fenomenul fiind atribuit dependenței vîscozității de cantitatea de emulgator lipofil din complex (3, 22). Valorile tensiunii superficiale variază nesemnificativ și fără nici o legătură cu stabilitatea emulsiilor cercetate.

CONCLUZII

S-a urmărit determinarea HLB-ului optim al uleiului de ricin și de parafină în emulsii U/A preparate cu tenside neionice de tip Tween și Span, comparînd datele destul de diferite din literatură și stabilindu-se o variație a acestei valori în raport cu concentrația uleiului emulsionat. Astfel, s-a găsit la 20% ulei de ricin HLB optim = 14, iar la 40% = 12. La ulei de parafină 20% HLB optim = 11, iar la 40% = 10. Prin folosirea mai multor metode de control al stabilității și calității emulsiilor, există posibilitatea selectării celor mai corespunzătoare probe.

BIBLIOGRAFIE

1. BECHER P. — Emulsions Theory and Practice, Ed. Reinhold, New York, 1965.
2. CHUN C. A., MARTIN N. — *J. Pharm. Sci.*, 1961, *50*, 732.
3. CSATH Z., NAGY M. — Eficiența unor metode de control în verificarea calității emulsiilor. Comunicare la șed. Sect. de farm. a filialei Mureș, 24.II.1972.
4. DRÖSELER W., VOIGT R. — *Pharmazie*, 1967, *22*, 12, 669.
5. GRIFFIN W. C. — *J. Soc. Cosm. Chemists*, 1949, *1*, 311.
6. HORSCH W., STOERMER H. — *Parm. Zentralhalle*, 1962, 8, 460.
7. HORSCH W. — *Pharmazie*, 1965, *20*, 265.
8. HÜTTENRAUCH R., SÜSS W., SCHMEISS U., FENKER R. — *Pharmazie*, 1969, *24*, 6, 359.
9. KASSEM M. A. — *Pharm. Ztg.*, 1963, *108*, 1 175.
10. MATYOK A., CSATH Z. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, 2, 107.
11. MINKOV E. — *Pharmazie*, 1970, *25*, 5—6, 3 53.
12. MÜNZEL K., BÜCHI J., SCHULTZ O. — Galenisches Praktikum. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1959.
13. NEUWALD F. — *Sci. Pharm.*, 1964, *32*, 2, 142.
14. RAHM H., SOLIVA M., SPEISSER P. — *Pharm. Acta Helv.*, 1969, *44*, 1, 1.

15. RAHM H., SOLIVA M., SPEISSER P. — *Pharm. Acta Helv.*, 1969, *44*, 6, 356.
16. RÁCZ I. — *Acta Pharm. Hung.*, 1964, *34*, 1, 26.
17. RÁCZ I. — *Gyógyszerészet*, 1963, 7, 2, 43.
18. RÁCZ I., KOHARI ZS — *Gyógyszerészet*, 1965, *9*, 8, 293.
19. REGDON G. — *Gyogyszerészet*, 1965, *9*, 5, 178.
20. SCHOTT H. — *J. Pharm. Sci.*, 1969, *58*, 9, 1 131.
21. SCHRENZEL M. — *Pharm. Acta Helv.*, 1966, *41*, 218.
22. SEILLER M., LEGRAS T., PUISIEUX F., LE HIR A. — *Ann. Pharm. Franç.*, 1967, *27*, 11, 723.
23. STĂNESCU V., SAVOPOL E. — Substanţe auxiliare farmaceutice, Ed. medicală, Bucureşti, 1969.
24. * * * — The HLB-System. Th. Goldschmidt A. G. Chemische Fabriken, Essen.
25. * * * — Atlas HLB-System. ATLAS Chemical Industries 1963.

Articol intrat în redacţie la 27.VI.1972.

Indicele de clasificare : 615.415.1

RÉSUMÉ

Zamfira Csath-Stîncel, Maria Nagy — L'UTILISATION DES TENSIDES POUR LA PRÉPARATION DES ÉMULSIONS

Tenant compte des différences qui existent dans la littérature de spécialité en ce qui concerne le HLB optimum des huiles on a étudié comparativement ces données pour *l'Ol. Ricini et l'Ol. Paraffini* officinales dans la Pharmacopée Roumaine VIII, dans des émulsions U/A, préparées avec des émulgateurs complexes formés de Tween et Span en proportions calculées selon la formule de Griffin.

On a constaté que le HLB optimum n'est point spécifique seulement pour l'huile respective mais qu'il diffère aussi selon la concentration de la phase huileuse : 20%, respectivement 40%.

SUMMARY

Zamfira Csath-Stîncel, Maria Nagy — THE USE OF TENSIDES IN THE PREPARATION OF EMULSIONS

Taking into consideration the existing differences, mentioned in the specialized literature, concerning the optimal HLB of oils the authors have investigated in a comparative experiment *Ol. ricini* and *Ol. paraffini* off. (Romanian Pharmacopeia Ed. VIII) in U/A emulsions prepared with complex emulgatories, such as Tween and Span, in proportions calculated according to the Griffin formula. It was noted that the optimal HLB is not specific for the respective oil but differs depending on the concentration of the oil phase (20% and 40% respectively).

РЕЗЮМЕ

Замфира Чат-Стынчел, Мария Надь — ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕНЗИДОВ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИИ ЭМУЛЬСИЙ

Ввиду различий, существующих в специальной литературе по вопросу оптимального HLB масел авторы подвергли сравнительному исследованию эти данные в отношении рицинового и парафинового масла изготовленного согласно указаниям VIII издания Румынской фармакопеи—в форме эмульсий U/A приготовленных на комплексных эмульгаторах, состоящих из препаратов Tween Span в пропорциях вычисленных при помощи формулы Гриффина.

Было констатировано, что оптимальный показатель HLB не является специфическим только для соответствующего масла, но он является различным и зависит от концентрации маляной фазы: —20 % и соответственно — 40 %.

Cercetări asupra unor N-R-α-piridone. Nota III. 1-acilamino-4,6-dimetil-3-cian-α-piridone

Zenaida Cojocaru, Elena Chindriș, Doina Ghiran, Minodora Moga-Iuga, V. Arieșan, C. Nistor

(Catedra de chimie farmaceutică I. M. F. Tg. Mureș, I. M. F. Cluj și Institutul oncologic Cluj)

REZUMAT *S-au preparat o serie de 1-acil-4,6-dimetil-3-cian-α-piridone, prin condensarea N-acilcianacetilhidrazinelor în prezența catalitică a piperidinei. N-acil-N_1-cianacetilhidrazinele au fost obținute, atît prin hidrazidoliza 1-cianacetil-3,5-dimetilpirazolului sub acțiunea diferitelor hidrazide, cît și a diferiților 1-acil-3,5-dimetilpirazoli sub acțiunea cianacethidrazidei.*

Atît N-acil-N_1-cianacetilhidrazinele, cît și 1-acilamino-4,6-dimetil-3-cian-α-piridonele sintetizate prezintă importanță ca substanțe cu acțiune citostatică potențială.

N-acil-N_1-cianacetilhidrazine.
1-acilamino-4,6-dimetil-3-cian-α-piridone.
Pirimidine, Piperidinum, citostatice

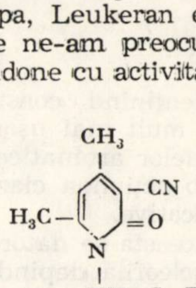
În cercetările anterioare am arătat importanța unor derivați ai α -piridonei ca substanțe cu acțiune asupra S.N.C. (1), bacteriostatică (2) și mitodepresivă (3).

1-amino-4,6-dimetil-3-cian-α-piridona în testul Boissier (4) a manifestat o deprimare intensă a activității reflexe de investigare a șoarecilor, iar în testul plăcii încălzite (5) un coeficient analgezic de 118,1%.

Cercetările efectuate asupra meristemelor radiculare de *Lepidium sativum L.* prin metoda biotestului comparat (6) au scos în evidență că o serie de N-R-α-piridone manifestă o activitate mitodepresivă la nivelul activității prezentate de B.C.N.U. Oncotiotepa, Leukeran etc.

Bazați pe aceste rezultate, în această lucrare ne-am preocupat de obținerea unor 1-acilamino-4,6-dimetil-3-cian-α-piridone cu activitate biologică, cu formula generală :

R = $-CH_2-C_6H_5, -CH_2-O-C_6H_5$
$-CH_2-O-C_6H_4-Cl$ (p), o)
$-CH_2-O-C_6H_3-Cl_2$(o, p)
$-CH_2-O-C_6H_2-Cl_3$ (o, p, m)
$-C_5H_4N, -C_6H_5, -C_6H_4-Cl$ (p)
$-C_6H_4-NO_2$ (p), $-C_6H_4-OH-$ (p)
$-C_6H_4-OH$ (o), $C_6H_4-SO_2-NH_2$ (p)

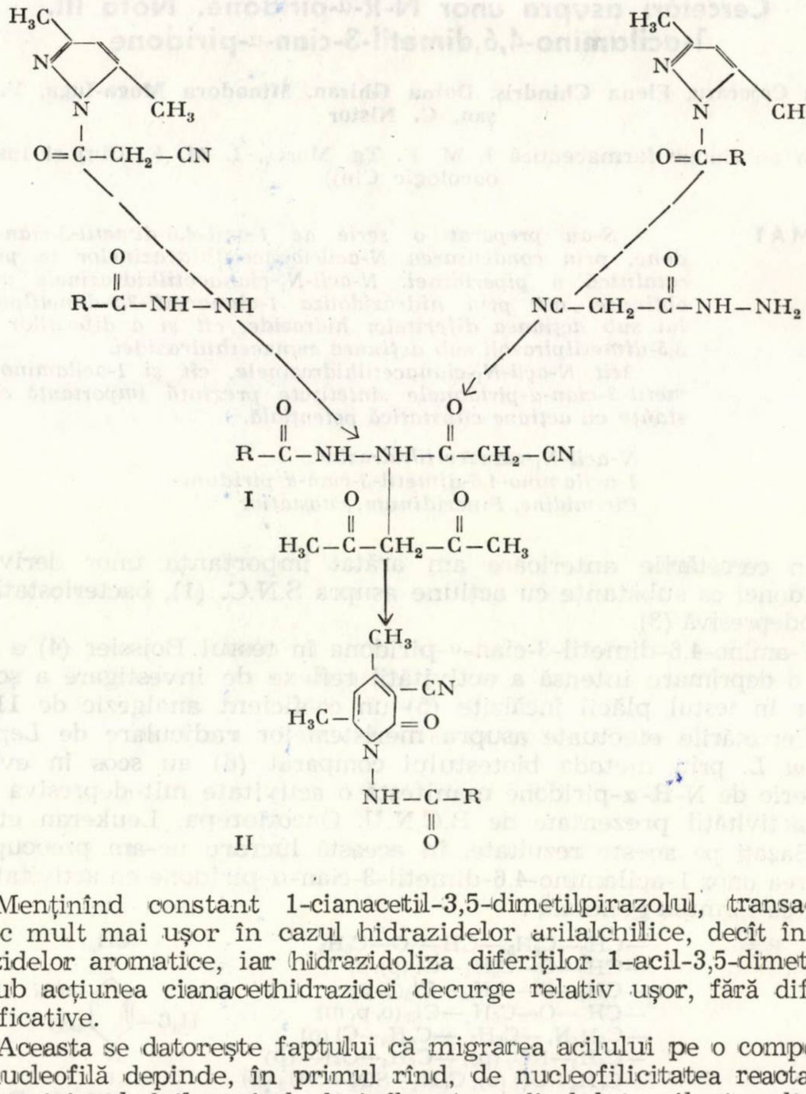


Aceste substanțe au fost obținute prin condensarea N-acil-N_1-cianacetilhidrazinelor cu acetilacetona în prezența catalitică a piperidinei,

după metoda Ried (7), utilizată de noi și pentru obținerea altor α-piridone (8).

N-acil-N_1-cianacetilhidrazinele necesare au fost preparate prin hidrazidoliza 1-cianacetil-3,5-dimetilpirazolului (8, 9) sub acțiunea hidrazidazelor corespunzătoare, în mediu de acid acetic, la temperatura camerei, dovada de structură a acestora fiind făcută prin sinteza inversă, adică prin hidrazidoliza 1-acil-3,5-dimetilpirazolilor (10) sub acțiunea cianacethidrazidei (schema 1).

SCHEMA 1



Menținînd constant 1-cianacetil-3,5-dimetilpirazolul, transacilarea are loc mult mai ușor în cazul hidrazidelor arilalchilice, decît în cazul hidrazidelor aromatice, iar hidrazidoliza diferiților 1-acil-3,5-dimetilpirazoli sub acțiunea cianacethidrazidei decurge relativ ușor, fără diferențe semnificative.

Aceasta se datorește faptului că migrarea acilului pe o componentă mai nucleofilă depinde, în primul rînd, de nucleofilicitatea reactantului atacant și în al doilea rînd, de influența radicalului acil pirazolic, care influențează electrofilicitatea carbonului CO amidic.

Compușii intermeriari, N-acil-N-cianacetilhidrazinele, prezintă interes ca substanțe citostatice potențiale, după cum ne îndreptățesc rezultatele obținute în cazul altor N,N_1-diacilhidrazine (11-15).

Prepararea N-acil-N_1-cianacetilhidrazinelor

a) 1,63 g (0,01 moli) 1-cianacetil-3,5-dimetilpirazol și 0,01 moli hidrazidă se dizolvă în circa 5—10 ml acid acetic glacial la temperatura camerei. Amestecul de reacție se lasă în repaus cca 2 ore, apoi se diluează cu 5 ml apă, iar substanța depusă se filtrează, se spală cu apă și se recristalizează din etanol, apă sau acid acetic.

b) 0,99 g (0,01 moli) cianacethidrazidă și 0,01 moli 1-acil-3,5-dimetilpirazol (10) se dizolvă în cca 5—10 ml acid acetic glacil și apoi se procedează similar metodei *a*.

Amestecul compușilor obținuți prin ambele metode nu dă depresiune la topire. Randamentele sînt cuprinse între 70 și 90%.

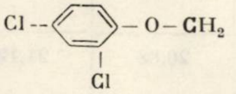
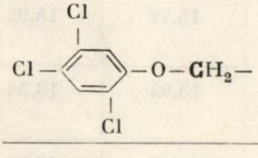
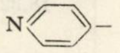
Substanțele obținute sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

N-acil-N_1-cianacetilhidrazine

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NH-NH-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-CH_2-CN$$

I

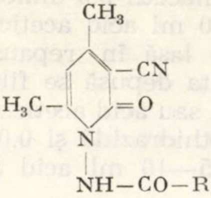
Substanța I	R	Formula brută greutatea moleculară	Pt°C solvent recrist.	N % Calculat	N % Găsit
a	$C_6H_5-CH_2-$	$C_{11}H_{11}N_3O_2$ 217,282	189—90 (etOH dil) lit. 16	19,34	19,15
b	$C_6H_5-O-CH_2-$	$C_{11}H_{11}N_3O_3$ 233,224	149—50 (H_2O)	18,01	18,05
c.	$(p)Cl-C_6H_4-O-CH_2-$	$C_{11}H_{10}ClN_3O_3$ 267,674	195—7 (EtOH dil)	15,69	15,57
d.	$(o)Cl-C_6H_4-O-CH_2-$	$C_{11}H_{10}ClN_3O_3$ 267,674	176—7 (EtOH dil)	15,69	15,30
e.		$C_{11}H_9Cl_2N_3O_3$ 302,115	196—7 (EtOH)	13,90	14,17
f.		$C_{11}H_8Cl_3N_3O_3$ 336,560	234—6 (Ac—OH)	12,48	12,65
g.		$C_9H_8N_4O_2$ 204,187	207—9 (EtOH)	27,44	27,05

Prepararea 1-acilamino-3-cian-4,6-dimetil-α-piridonelor

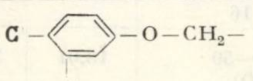
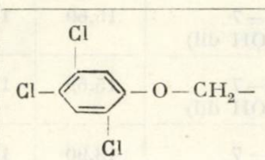
0,01 moli N-acil-N_1-cianacetilhidrazină se dizolvă în cca 5 ml acetilacetonă, apoi se adaugă 3-4 picături de piperidină și se încălzește la reflux cca 10 minute. Încă la cald, depune o substanță albă, care se filtrează și se recristalizează din etanol. Randamentele sînt cuprinse între 60 și 80%. Substanțele sintetizate sînt prezentate în tabelul II.

Tabelul II

1-acilamino-3-cian-4,6-dimetil-α-piridone



II

Substanța II	R	Formula greutatea moleculară	Pt°C solvent recrist.	N% Calculat	N% Găsit
a	$C_6H_5-CH_2-$	$C_{16}H_{15}N_3O_2$ 281,312	227	14,93	14,67
b	$C_6H_5-O-CH_2-$	$C_{16}H_{15}N_3O_3$ 297,311	218—19 (EtOH)	14,13	14,50
c	(p) $Cl-C_6H_4-O-CH_2-$	$C_{16}H_{14}ClN_3O_3$ 331,756	220—2 (EtOH)	12,66	12,93
d	(o) $Cl-C_6H_4-O-CH_2-$	$C_{16}H_{14}ClN_3O_3$ 331,756	210—11 (EtOH)	12,66	12,81
e		$C_{16}H_{13}Cl_2N_3O_3$ 366,201	206—208 (EtOH)	11,47	11,51
f		$C_{16}H_{12}Cl_3N_3O_3$ 400,646	262 (AcOH)	10,48	10,24
g		$C_{14}H_{12}N_4O_2$ 268,273	220—22 (EtOH)	20,88	21,12
h	C_6H_5-	$C_{15}H_{13}N_3O_2$ 267,284	252—3 (EtOH)	15,72	15,98
i	(p) $Cl-C_6H_4-$	$C_{15}H_{12}ClN_3O_2$ 301,730	236—7 (EtOH)	13,92	13,54
j	(p) $O_2N-C_6H_4-$	$C_{15}H_{12}N_4O_4$ 312,28	246—8 (AcOH)	17,95	18,32
k	(p) $H_2NO_2S-C_6H_4-$	$C_{15}H_{14}N_4O_4$ 346,362	335—7 (EtOH)	16,17	15,90
l	(p) $HO-C_6H_4-$	$C_{15}H_{13}N_3O_3$ 283,285	240—1 (EtOH)	14,83	15,22
m	(o) $HO-C_6H_4-$	$C_{15}H_{13}N_3O_3$ 283,283	222—4 (EtOH)	14,83	15,06

Determinarea activității mitodepresive

Activitatea mitodepresivă prezentată de compușii noi sintetizați a fost determinată după metoda biotestului comparat (6), folosindu-se inhibiția prezentată de aceștia asupra creșterii meristemelor radiculare de *Lepidium sativum* L.

Rezultatele obținute sînt prezentate în tabelul III.

Tabelul III

Efectul mitodepresiv, prezentat asupra meristemelor radiculare de *Lepidium sativum* L. de compușii studiați, în sol. metilceluloză 1%

Compusul	Inhibiția %				
	33,3 mg/ml	1,6 mg/ml	0,8 mg/ml	0,4 mg/ml	0,2 mg/ml
I a	83,5	76,8	72,1	63,5	60,2
I b	82,9	78,3	75,9	68,3	66,2
I c	80,8	75,5	70,3	66,4	59,3
I d	81,3	76,3	68,5	60,1	53,7
I e	79,0	73,1	67,2	61,0	51,3
I f	89,3	86,1	82,3	79,1	77,6
I g	88,7	83,2	80,1	78,2	71,3
II a	86,5	81,3	76,3	70,1	66,3
II b	90,3	87,5	79,0	71,8	68,3
II c	88,2	85,0	81,3	76,8	70,9
II d	87,9	83,9	80,6	75,3	71,4
II e	80,1	76,3	70,8	63,6	59,1
II f	79,3	72,3	68,2	57,0	50,3
II g	88,5	81,9	76,0	69,3	61,2
II h	83,8	79,7	71,8	63,2	56,5
II i	78,1	72,5	68,3	61,0	58,3
II j	79,9	73,8	67,5	60,9	53,8
II k	81,3	78,1	72,3	68,5	63,2
II l	75,6	71,5	63,2	59,1	50,8
II m	77,8	71,6	68,5	62,9	59,3

CONCLUZII

— S-au sintetizat 1-acilamino-4,6-dimetil-3-cian-α-piridone și unii compuși intermediari în sinteza acestora, N-acil-N_1-cianacetilhidrazine.

— 1-acil-4,6-dimetil-3-cian-α-piridonele au fost obținute prin condensarea N-acil-N_1-cianacetilhidrazinelor în prezența catalitică a piperidinei.

— N-acil-N_1-cianacetilhidrazinele au fost preparate prin hidrazidoliza 1-cianacetil-3,5-dimetilpirazolului sub acțiunea diferitelor hidrazide, iar dovada de structură s-a făcut prin sinteza inversă, adică prin acțiunea cianacethidrazidei asupra diferiților 1-acil-3,5-dimetilpirazoli.

— N-acil-N_1-cianacetilhidrazinele și 1-acilamino-4,6-dimetil-3-cian-α-piridonele sintetizate prezintă importanță ca substanțe cu acțiune citostatică potențială.

BIBLIOGRAFIE

1. ARIESAN V., COJOCARU Z., MOGA IUGA M., GHIRAN D., CHINDRIS E., SAFTA L. — *Farmacia (Buc.)*, 1971, *XIX*, 2, 65.

2. ARIEȘAN V., COJOCARU Z., MOGA IUGA M., GHIRAN D., CHINDRIȘ E. — *Farmacia (Buc.)*, 1971, *XIX*, 3, 129.

3. GAGIU F., NISTOR C., CACOVEANU AL., COJOCARU Z., GHIRAN D., CHINDRIŞ E., ARIEŞAN V. — *Farmacia (Buc.)*, (sub tipar).

4. BOISSIER R., SIMON P. — *Therapie*, 1962, *XII*, 1 225—1 235.

5. RAUSCHI I., WIEGERHAUSEN B. — *Acta biol. med.*, 1963, supl. II, 54.

6. GAGIU F., CACOVEANU AL., NISTOR C. — *Farmacia (Buc.)*, 1972 (sub tipar).

7. RIED W., MEYER A. — *Chem. Ber.*, 1957, 90, 2 841.

8. COJOCARU Z. — Rezumatele congresului naţional de farmacie, Bucureşti, 1968.

9. COJOCARU Z., IONESCU C., ILIESCU T., GHIRAN D. — Rezumatele Congresului naţional de farmacie, Bucureşti, 1968.

10. COJOCARU Z., BICLESANU C. — *Rev. Medicală*, 1971, *XVII*, 3—4, 415.

11. GAGIU F., NISTOR C., CACOVEANU AL., COJOCARU Z., ABRAHAM M. — *Indian Pharmacist.*, 1972.

12. GAGIU F., CACOVEANU AL., NISTOR C., COJOCARU Z., ABRAHAM M. — *Rev. Columb. Cancerologia*, 1972, (sub tipar).

13. GACIU F., CACOVEANU AL., NISTOR C., COJOCARU Z., ABRAHAM M. — *Indian J. Phisiol. Pharmacol.*, 1972 (sub tipar).

14. GAGIU F., NISTOR C., CACOVEANU AL., COJOCARU Z., ABRAHAM M. — *Rev. Espagnola Oncologia*, 1972 (sub tipar).

15. GAGIU F., NISTOR C., CACOVEANU AL., COJOCARU Z., MUNTEANU A. — *Boll. Liga contra el Cancer*, 1972 (sub tipar).

16. RIED W., SCHLEIMER B. — *Ann. Chem.*, 1959, 626, 106.

Articol intrat în redacţie la 23.XII.1972.

Indicele de clasificare : 547.822.3 : 615.771.7

Contribuții la studiul farmacognostic al speciei Lepidium ruderale L.

Nota I. Studiul histologic și chimic preliminar

Viorica Istudor, C. Secătureanu, S. Forstner

Lucrare efectuată în laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Utilizarea speciei* Lepidium ruderale L. *în combaterea malariei și a unor boli cutanate și folosirea celor trei specii ale aceluiași gen* (L. sativum L., L. latifolium L. *și* L. didynum) *în tratarea mai multor forme de neoplasm, precum și corelația metabolism-filogenie, îi determină pe autori să întreprindă cercetări asupra acestei crucifere.*

În urma studiului desfășurat autorii stabilesc caracterele anatomice ale organelor speciei studiate și identifică : acizi rezinici, fitosteroli, carotenoide, gliceride, acizi grași, heterozide cardenolidice, flavonozide, cumarine, saponozide, acizi organici, oze, mucilag, aminoacizi și alantoină.

Prin cromatografia în strat subțire și pe hîrtie s-a stabilit prezența heterozidelor cardenolidice cu aglicon strofantidinic și a următorilor aminoacizi : leucina, valina, metionina, tirozina + acidul γ-amino-butiric, prolina, alanina, acidul glutamic, serina (în herbă și semințe), glicină + acid aspartic, asparagină + arginină + histidină (în semințe), arginină + histidină (în herbă), cisteină + cistină (în herbă și semințe).

Farmacognozie, plante medicinale.

Utilizarea speciei *Lepidium ruderale* L. în medicina populară contra paludismului (1-4) și a unor boli cutanate (5), precum și folosirea celor trei specii ale aceluiași gen: *L.sativum* L., *L.latifolium* L., *L.didynum* L. în tratarea unor forme de neoplasm (6) ne-au determinat să luăm în studiu această cruciferă, care, deși destul de răspîndită, este foarte puțin studiată chimic.

Întrucît literatura de specialitate consultată, pe lîngă datele de mai sus, consideră că acțiunea antipiretică a speciei luată în studiu apare numai în febrele produse de scorbut și deci s-ar datora prezenței probabile a vitaminei C (1), distribuită în cantități mari în *Lepidium sativum* L. și *Lepidium latifolium* L., specii utilizate ca antiscorbutice și aperitive (7), am considerat necesară efectuarea unor studii fitochimice aprofundate pentru a depista compușii chimici care ar fi responsabili de acțiunea antipiretică, cicatrizantă și eventual citostatică.

În desfășurarea studiului întreprins am avut în vedere și corelația existentă între metabolism și filogenie în cadrul genului *Lepidium* și a familiei *Cruciferae*.

★

Cunoscută de poporul român sub mai multe denumiri (buruiană de friguri, mărăraș de friguri, moartea stelnițelor, păduchernită etc.) (8, 9), specia *Lepidium ruderale* L. (sinonim: L.*ruderale* var.*typicum* Beck, *L.apetalos* Gilib., *L.glaucescens* Dumort, *L.subulatum* Scheuchzer, *Nasturtioides incospicum* Medikus, *Nasturtium ruderale* Scop., *Iberis ruderalis* Crantz., *Thlaspi ruderale* All., *Thlaspi tenuifolium* Lam., *Crucifera ruderalis* Krause, *Senckenbergia ruderalis* Gaertner, Meyer și Scherbius) este o cruciferă mult răspîndită. Se găsește aproape în toată Europa, cu excepția regiunilor muntoase din partea de nord, în Asia de sud-vest, în nordul Africii și Americii și încă în alte părți (2-3, 5, 8-9).

Este o plantă erbacee, anuală sau bianuală, înaltă de 15—25 cm, cu rădăcina pivotantă, subțire, tulpina erectă, ramificată, cu ramuri erecte sau patente terminate cu inflorescențe pubescente (raceme alungite). Frunzele rozetei bazilare, asemănătoare cu cele tulpinale inferioare, sînt pețiolate, bipenat sectate și dispar pînă la înflorire; cele mediene sînt simplu penate, iar cele superioare nedivizate, liniare și obtuziforme, de 1—2 mm lățime. Florile, neaspectoase, verzui, pubescente, prezintă 4 sepale îngust-lanceolate, fără petale, cu 2 stamine lungi (rar 4) și stigmat aproape sesil. Fructul este o siliculă lat-ovată, puțin emarginată la vîrf și atenuată la bază, cu un pedicel subțire, patent. Sămînța, exalbuminată ovoidală, închisă, aproape netedă este notoriză (cele două cotiledoane sînt plane și paralele cu axa radiculei). Înflorește din mai pînă în august. Planta întreagă degajează prin frecare un miros neplăcut.

Fiind o plantă ruderală, crește pe lîngă garduri, ziduri, drumuri și străzi, pîrloage, locuri cu moloz, în locuri nisipoase și pietroase, cu predilecție pe terenuri bogate în săruri de amoniu. Mai răspîndită în zone de șes, lipsește în unele zone muntoase și în locuri puțin frecvente (2-3, 5, 8—10).

Controversa existentă cu privire la încadrarea familiei *Cruciferae* în ordinul *Rhoeadales* (5, 11—14) sau *Parietales* (15-16) și motivarea chimică a ordinului *Rhoeadales* ca o grupă naturală (17) ne-au orientat în abordarea studiului chimic preliminar.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Întrucît literatura de specialitate consultată nu redă nici un studiu micrografic al acestei specii, am considerat necesară mai întîi efectuarea acestuia, folosind ca material de studiu loturi constituite din partea supraterestră a plantei *Lepidium ruderale* L., recoltată în stadiul de înflorire (iunie-iulie 1967—1970) din București (Herăstrău și Pipera), Iași (m-rea Galata) și Piatra (jud. Teleorman), uscată la 40° în aer liber.

Studiul histologic l-am efectuat utilizînd secțiuni transversale preparate prin dubla colorare (18), pulberi clarificate în cloralhidrat, colorate cu floroglucină sau fragmente de organe clarificate în soluție 5% NaOH (19—21).

Rădăcina (planșa I), în secțiune transversală, se caracterizează printr-o structură secundară cu lemn și liber continuu. Parenchimul

lemnos este format dintr-o zonă centrală celulozică în care se găsește lemnul primar, urmată de o zonă sclerificată cu fibre, care în apropierea cambiului devine celulozică. În parenchimul cortical se întîlnesc lacune și pachete de fibre sclerificate (fig. 1 și 2).

Pulberea prezintă fibre lemnoase scurte și fibre corticale mai alungite, sclerificate, parenchim cortical și liberian cu amidon, vase de lemn (reticulate și punctate) și suber (fig. 3).

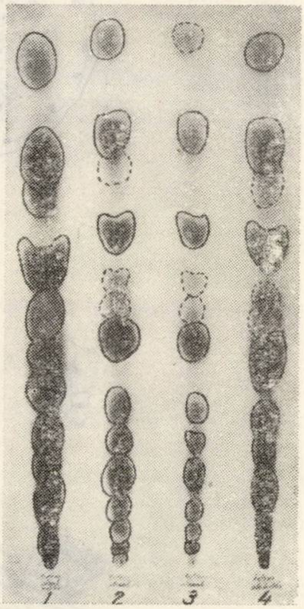


Fig. 1. — Punct de start 1 = sol. extractivă metanolică din partea supraterestră. Punct de start 2 = sol. extractivă alcoolică din semințe. Punct de start 3 = sol. extractivă metanolică purificată din partea supraterestră. Punct de start 4 = sol. extractivă alcoolică purificată din semințe.

Fig 2 — Punct de start :

1 — lizină ; 2 — arginină ; 3 — histidină ; 4 — ac. aspartic; 5 — ac. glutamic; 6 — serină; 7 — glicină; 8 — treonină; 9 — alanină; 10 — prolină; 11 — tirozină; 12 — metionină; 13 — valină; 14 — leucină; 15 — izoleucină; 16 — fenilalanină; 17 — triptofan; 18—19 — amestecul acestor aminoacizi.

Secțiunea transversală practicată în *tulpină* (planșa II) prezintă o epidermă prevăzută cu striuri cuticulare, peri tectori simpli, verucoși, urmată de colenchim, parenchim cortical îngust, pachete de fibre peri-

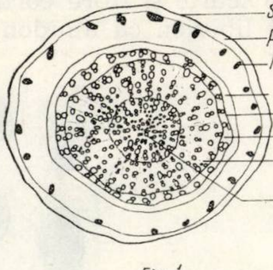


Fig. 1

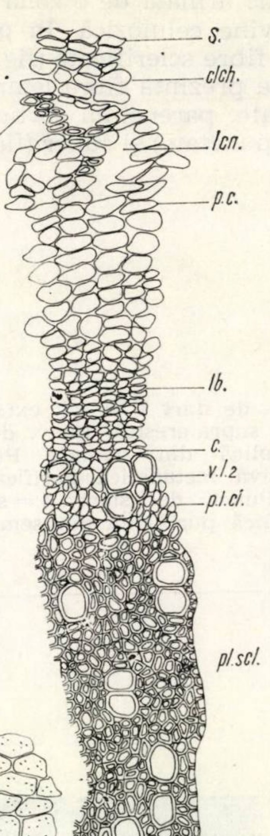


Fig. 2

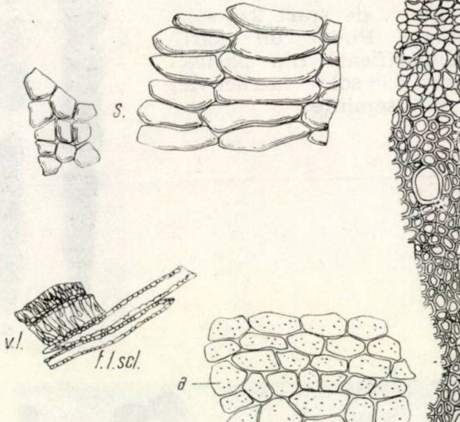
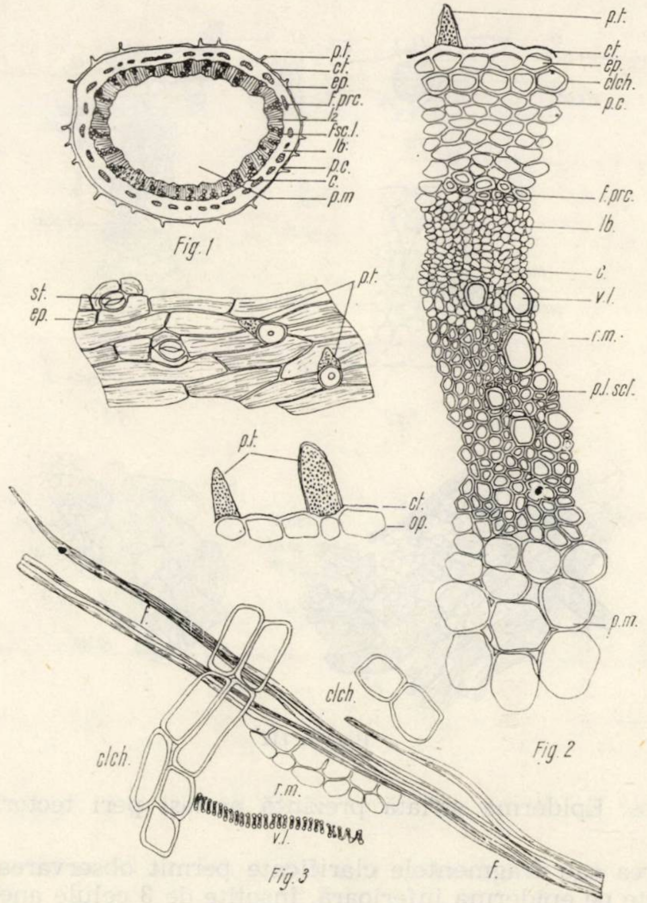


Fig. 3

Planşa I

ciclice, liber îngust, un inel de lemn sclerificat şi un parenchim medular foarte dezvoltat (fig. 1 şi 2).

În pulbere sau pe fragmentele clarificate se observă epiderma însoţită de rare stomate cu 3 celule anexe şi cuticulă striată, precum şi peri tectori unicelulari, verucoşi. De asemenea, se întîlnesc fibre corticale,



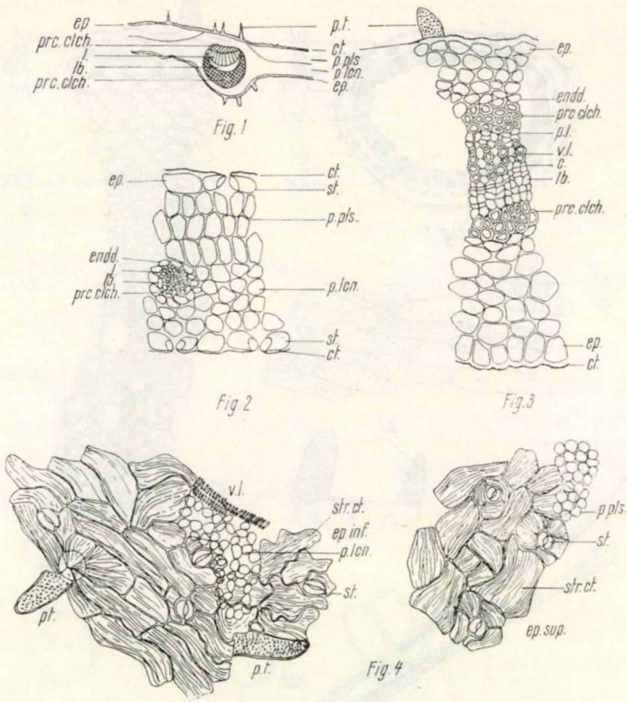
Planşa II

Legenda la planşele I, II, III, IV

a. = amidon
al. = aleuronă
c. = cambiu
cl. = celulozic
clch. = colenchim, colenchimatos
cot. = cotiledon
ct. = cuticulă
emb. = embrion
endc. = endocarp
endd. = endodermă
ends. = endosperm
ep. = epidermă
epc. = epicarp
f. = fibre
f.c. = fibre corticale
f.prc. = fibre periciclice
fasc. = fascicul
hip. = hipodermă
l. = lemn, lemnos
l_1 = lemn primar
l_2 = lemn secundar
lb. = liber
lb_2 = liber secundar
lb_1 = liber primar
p.c. = parenchim cortical
p.l. = parenchim lemnos
p.lcn. = parenchim lacunar
p. m. = parenchim medular
p. pls. = parenchim palisadic
plc. = placentă
p.t. = păr tector
prc. = periciclu
prcp. = pericarp
r.m. = rază medulară
s. = suber
scl. = sclerenchim, sclerificat
spd. = spermodermă
st. = stomată
str.ct. = striuri cuticulare
sup. = superioară
t.sem. = tegument seminal
ţ.pg. = ţesut pigmentar
ţ.hr. = ţesut hrănitor
ţ.mec. = ţesut mecanic
ul. g. = ulei gras
v.l. = vas de lemn

vase de lemn inelate sau spiralate, parenchim medular îngroșat celulozic, cu amidon (fig. 3).

Frunza (planșa III) în secțiune transversală prezintă o structură eterogen asimetrică, cu palisada formată din 2—3 rînduri de celule și fasciculul libero-lemnos colateral înconjurat de un periciclu colenchi-



Planșa III

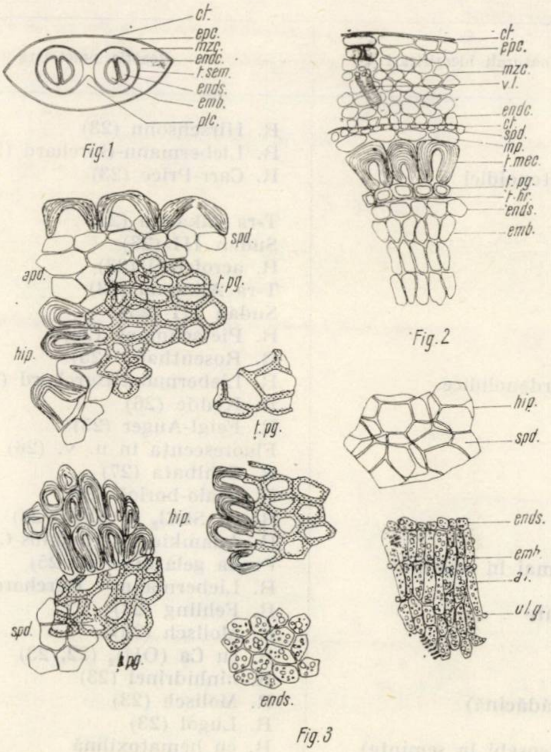
matos, fibros. Epiderma striată prezintă aceiași peri tectori ca tulpina (fig. 1—3).

Pulberea sau fragmentele clarificate permit observarea stomatelor, mai frecvente pe epiderma inferioară, însoțite de 3 celule anexe, mai mici decît celulele epidermice, striate longitudinal și de peri tectori (fig. 4).

Fructul și *sămînța* (planșa IV) secționate împreună prezintă epicarpul protejat de o cuticulă, mezocarpul mai dezvoltat în regiunea de sudură a carpelelor, cu fascicule conducătoare și endocarpul pliat pe sămînță. Tegumentul seminal, subțire, casant, translucid, este alcătuit din spermodermă (celule poliedrice mucilaginoase, care se umflă prin îmbibare cu apă), hipodermă (un strat de celule elipsoidale, mari, transparente) căptușită de stratul mecanic (celule mari, îngroșate celulozic lateral și superior) și stratul pigmentar colorat în galben, cu pigmentul distribuit în apropierea pereților. Cotiledoanele au albumenul redus la un strat de celule poligonale și embrionul dezvoltat, conținînd aleuronă și ulei gras (fig. 1 și 2).

În pulbere se observă fragmente de tegument formate din epidermă, hipodermă, țesut mecanic și pigmentar, precum și endosperm sau embrion cu aleuronă sau ulei gras (fig. 3).

În continuarea studiului ne-am propus efectuarea unui examen chimic sumar în vederea depistării principalelor grupe de compuși naturali care ar putea explica acțiunea farmacodinamică a plantei luată în studiu. Aplicînd metoda epuizării succesive a produsului vegetal cu solvenți selectivi (22), antrenînd produsul vegetal degresat cu vapori de



Planșa IV

apă, înainte de extragerea cu alcool, pentru izolarea glucozinolatelor, am obținut rezultatele inserate în tabelul I.

O parte din rezultatele obținute la examenul chimic calitativ au fost verificate cromatografic. Dintre numeroșii constituenți chimici prezenți în specia luată în studiu ne-au atras atenția heterozidele cardenolidice și aminoacizii liberi.

Identificarea cromatografică a heterozidelor cardiotonice am realizat-o pe plăci de silicagel G Merck și pe hîrtie Schleicher-Schüll 2 043 b. În primul caz, pentru cromatografiere am utilizat soluții extractive preparate din partea supraterestră și semințe uscate și pulverizate, prin extragerea cu metanol de 50° la cald (5 g produs la 50 ml soluție extractivă). Purificarea soluției am realizat-o cu soluție de acetat de plumb (R), iar extragerea heterozidelor din filtrat am efectuat-o cu cloroform (3×25 ml). Soluțiile cloroformice reunite, uscate pe Na_2SO_4 *siccum* și concentrate la 1 ml au fost cromatografiate, aducînd cîte 3 µl la punctul de start. Ca solvent am utilizat amestecul acetat de etil — metanol — apă (75:10:7,5) (v/v) (30).

Pentru compararea rezultatelor am preparat în aceleaşi condiţii o soluţie extractivă dintr-un g *S. Strophanthi*, din care am adus la punctul de start 1 μl.

Cromatogramele obţinute au fost examinate în lumină ultravioletă înainte şi după revelarea cu reactiv cloramină-acid tricloracetic (10 ml

Tabelul I

Compuşi naturali identificaţi	Reacţia practicată
Acizi rezinici	R. Hirschsohn (23)
Fitosteroli	R. Liebermann-Burchard (24)
Pigmenţi carotenoidici	R. Carr-Price (23)
Gliceride	T-ra Alkanna (23) Sudan III (23) R. acroleinei (23)
Acizi graşi	T-ra Alkanna (23) Sudan III (23)
Glucozinolate	R. Pietschmann (25) R. Rosenthaler (25)
Heterozide cardenolidice	R. Liebermann-Burchard (24) R. Kedde (26)
Cumarine	R. Feigl-Auger (25) Fluorescenţa în u. v. (26)
Flavone	R. Schibata (27) R. oxalo-borică (26) R. cu $SbCl_3$ şi $AlCl_3$ (28)
Alantoină	R. Adamkievicz-Hopkins-Cole (23, 27)
Saponine (numai în seminţe)	Proba gelatin-sînge (25) R. Liebermann – Burchard (24)
Oze reducătoare	R. Fehling (23) R. Molisch (23)
Acizi organici	R. cu Ca $(OH)_2$ (22, 23)
Aminoacizi	R. ninhidrinei (23)
Amidon (în rădăcină)	R. Molisch (23) R. Lugol (23)
Mucilagii (îndeosebi în seminţe)	R. cu hematoxilină R. cu albastru de metilen (18, 29)

sol. apoasă 3% cloramină şi 40 ml sol. alcoolică 25% acid tricloracetic) sau în lumina zilei după pulverizarea cromatoplăcilor mai întîi cu soluţie alcoolică 1% acid 3-5 dinitrobenzoic, uscare şi din nou pulverizare cu soluţie alcoolică 2 N de NaOH (R. Kedeé).

Rezultatele obţinute sînt inserate în tabelul II.

Din analiza rezultatelor incluse în tabelul II se observă că spoturile cu Rf 0,47 ; 0,56 ; 0,74 ; 0,85 ; 0,88 şi 0,96 prezente în soluţiile extractive purificate obţinute din *Lepidium ruderale* L. (parte supraterestră şi seminţe) se comportă ca heterozide cardenolidice.

De remarcat este şi faptul că, efectuate în aceste condiţii, cromatogramele prezintă spoturi cu valori Rf mai mari în cazul agliconilor şi mai mici pentru heterozidele primare. Spotul cu Rf 0,96, prezent în probe şi martor, corespunde agliconilor, fapt care ne îndreptăţeşte să afirmăm că şi în *Lepidium ruderale* L. sînt prezente cardenolide cu aglicon strofantidinic.

Pentru identificarea heterozidelor cardenolidice prin cromatografia pe hîrtie ne-am preparat soluţii extractive purificate din 10 g parte supraterestră şi 100 ml metanol de 80° sau etanol de 70°, extracţia efec-

Tabelul II

Rf	Partea supraterestră	Semințe	*S. Strophanthi*	Fluorescența în u.v. înainte de revelarea cu R. cloramină-acid tricloracetic	Fluorescența în u.v. după revelarea cu R. cloramină-acid tricloracetic	R. Kedée
0,30	absent	absent	prezent	bleu pal	galbenă	pozitivă
0,41	prezent	prezent	absent	bleu pal	verde strălucitor	negativă
0,47	prezent	prezent	absent	bleu pal	albastră	pozitivă
0,52	absent	absent	prezent	albastră	albastră	pozitivă
0,56	prezent	prezent	absent	bleu pal	albastră	pozitivă
0,65	absent	absent	prezent	albastră	albastră	pozitivă
0,74	prezent	prezent	absent	albastră	albastră	pozitivă
0,81	absent	absent	prezent	albastră	albastră	negativă
0,85	prezent	prezent	absent	galbenă	verde strălucitor	pozitivă
0,88	prezent	prezent	prezent	albastră	albastră	pozitivă
0,96	prezent	prezent	prezent	verzuie	verde strălucitor	pozitivă

Tabelul III

Rf	Sol. extr. I	R. Kedée	R. cloramină-ac. triclor acetic (fluorescență)	Sol. extr. II	R. Kedée	R. cloramină-ac. tricloracetic (fluorescență)
1	2	3	4	5	6	7
0,03	prezent	pozitivă	albastră-verzuie	prezent	pozitivă	albastră-verzuie
0,10	prezent	negativă	bleu pal	prezent	pozitivă	albastră
0,16	prezent	pozitivă	albastră	prezent	pozitivă	bleu pal
0,23	prezent	pozitivă	albastră	prezent	pozitivă	albastră
0,30	prezent	negativă	albastră-verzuie	prezent	negativă	albastră-verzuie
0,36	prezent	pozitivă	albastră	prezent	pozitivă	albastră
0,39	prezent	pozitivă	albastră	absent	—	—
0,43	prezent	pozitivă	bleu pal	prezent	negativă	albastră
0,48	prezent	pozitivă	albastră	prezent	pozitivă	albastră
0,53	prezent	negativă	albastru-verzui	absent	—	—
0,57	prezent	negativă	albastru-verzui	prezent	negativă	albastru-verzui
0,60	prezent	pozitivă	albastră	prezent	pozitivă	albastră
0,73	prezent	negativă	bleu pal	prezent	pozitivă	albastră
0,80	prezent	pozitivă	bleu pal	prezent	pozitivă	bleu pal
0,85	prezent	negativă	bleu pal	absent	—	
0,93	prezent	negativă	albastră	prezent	pozitivă	bleu pal

tuînd-o la rece (metoda I, propusă de Ligeti) sau la cald (metoda II, propusă de Fuchs, Winchtel, Jachs) (31). Purificarea am realizat-o prin defecare cu acetat de plumb, după care soluțiile diluate cu apă au fost extrase cu tetraclorură de carbon pentru îndepărtarea clorofilei, apoi cu cloroform, în prima metodă, sau cu cloroform și cloroform-etanol (3/1 în vol.) în cea de a doua metodă. Lichidele extractive reunite și uscate pe Na_2SO_4 *siccum* au servit la cromatografiere.

În acest scop am utilizat hîrtia Schleicher-Schull 2 043 b impregnată cu formamidă (faza staționară) și sistemul de solvenți cloroform-dioxon- n. butanol-formamidă (70:20:5:4) (31). Migrarea s-a realizat în sens descendent, timp de 6 ore. Pentru revelare am utilizat aceiași reactivi ca mai sus. Rezultatele sînt inserate în tabelul III.

Din analiza acestui tabel se observă că spoturile cu Rf 0,03 ; 0,10 ; 0,16 ; 0,23 ; 0,36 ; 0,39 ; 0,43 ; 0,48 ; 0,60 ; 0,73 ; 0,80 și 0,93 se comportă ca heterozide cardenolidice. Se constată, în același timp, că extragerea acestora este condiționată de metoda aplicată. Reacția negativă cu reactivul Kedée a spoturilor cu Rf 0,10 ; 0,73 și 0,93 din soluția I și 0,43 din soluția II se datorește probabil concentrației heterozidelor respective sub limita de sensibilitate a reacției.

În continuarea studiului am urmărit identificarea aminoacizilor liberi, atît în partea supraterestră, cît și în semințele speciei citate. În acest scop am efectuat soluții extractive 10% în metanol sau etanol 80°, după degresarea produsului cu eter etilic. Pentru purificarea acestora, o parte din soluție (10 ml) a fost concentrată la sec, iar reziduul reluat cu apă deionizată (5 ml). Din aceste soluții au fost aduse la punctele de start cîte 0,5 µl soluție purificată și 1 µl soluție alcoolică 10% (hîrtie MN 261, Germany). Pentru developare am utilizat amestecul n. butanol — acid acetic — apă (4 : 1 : 1), în două rînduri repetate, fiecare developare durînd minimum 48 de ore. Revelarea am realizat-o cu ninhidrină soluție 0,2% în butanol (fig. 1) sau cu soluție 0,2% isatină în acetonă (32, 33).

Pentru compararea probelor am procedat la cromatografierea aminoacizilor puri, singuri sau în amestec (fig. 2).

În aceste condiții au fost identificați următorii aminoacizi liberi : leucina, valina, metionina, tirozina + acidul γ-aminobutiric, prolina, alanina, acidul glutamic, serina (în *herba* și semințe), glicina + acidul aspartic, asparagina + arginina + histidina (în semințe), arginina + + histidina (în partea supraterestră), cisteina + cistina (în partea supraterestră și în semințe).

CONCLUZII

Studiul histologic și chimic preliminar efectuat asupra speciei *Lepidium ruderale L.* ne-a dus la :

— stabilirea caracterelor microscopice ale organelor speciei luate în studiu ;

— precizarea unor constituenți chimici care se găsesc în partea supraterestră a acestei specii (oze, mucilagii, acizi organici, acizi grași, gliceride, aminoacizi, flavonozide, cumarine, glucozinolate (citate în literatura de specialitate), fitosteroli, heterozide cardenolidice, saponozide, acizi rezinici, alantoină) ;

— identificarea cromatografică (în strat subțire și pe hîrtie) a heterozidelor cardiotonice de tip strofantidinic ;

— identificarea leucinei, valinei, metioninei, tirozinei + ac. γ-aminobutiric, prolinei, alaninei, ac. glutamic, serinei (în partea supraterestră și în semințe), glicinei + ac. aspartic, asparaginei + argininei + histidinei (în semințe), argininei + histidinei (în partea supraterestră), cisteinei + cistinei (în partea supraterestră și în semințe).

Lucrarea a fost comunicată la U.S.S.M., Secția farmacie, în ședința din 30.III.1972.

BIBLIOGRAFIE

1. FOURNIER P. — Plantes médicinales et vénéneuses de France, Enciclopedie biologique XXXII. Ed. Lechevalier, Paris, 1948.
2. SEHLECHTENDAL D.F.L.V., LANGETAL L. E., SCHENK E. — Flora von Deutschland, Fr. E. Köler, Gera-Untermhaus, 1883.

3. HEGI G. — Ilustrierte Flora von Mittel-Europa, Ed. Lehmann, München, 1906.
4. TSCHIRCH A. — Handbuch der Pharmacognosie, Leipzig, 1909.
5. * * * — Flora R.P.R., ed. Academiei R.P.R., Bucureşti, 1955.
6. HARTWELL I. L. — *Lloydia*, 1969, *32*, 1, 79.
7. PLANCHON G., COLLIN E. — Les drogues simples d'origine végétale, Ed. Doine, Paris, 1896.
8. PANTU C. Z. — Plantele cunoscute de poporul român, Ed. Casei şcoalelor, Bucureşti, 1929.
9. BORZA AL. — Dicţionar etnobotanic, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1968.
10. LINNAEI C. — Species plantarum, Ed. Holmiae, 1753.
11. WETTSTEIN R. — Handbuch der Systematischen Botanik, Leipzig u. Wien, 1924.
12. ENGLER A., DIELS L. — Sylabus der Pflanzenfamilien, Ed. Gebrüder, Borntraeger, Berlin, 1936.
13. GROSSHEIM A. A. — Reviev of Modern System of Flowering Plants, Ed. Metniereva, Tbilisi, 1966.
14. RAVARUT M., ANGHEL G., BUIA AL., NYARADY A., MORLOVA I. — Botanică, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1967.
15. BEILLE L. — Précis de Botanique, Paris, 1905.
16. CRÊTE P. — Précis de Botanique, Systematique des Angiospermes, Ed. Masson, Paris, 1965.
17. HEGNAUER R. — Chematoxonomie der Pflanzen, Ed. Birkhäuser, Basel-Stuttgart, 1964.
18. LANGERON M. — Précis de microscopie, Ed. Masson, Paris, 1949.
19. SCHURHOFF R. — Qualitative botanische Analyse der Drogenpulver, Ed. Springer, Berlin, 1966.
20. ZÖRING H. — Tabelle zur mikroscopischen Bestimmung der offizinellen Drogenpulver, Ed. Springer, Berlin, 1912.
21. GASSNER G. — Mikroscopiche Untersuchung Pflanzlicher Nahrungs und Gennusmittel, Ed. Fischer, Jena, 1931.
22. SOMMER L., ALBULESCU D. — Farmacognozia practică. Litografia I. M. F., Bucureşti, 1970.
23. WATTIEZ N., STERNON F. — Éléments de chimie végétale, Ed. Masson, Paris, 1942.
24. BRIESKON C. H., HOFFMAN H. — *Arch. Pharm.*, 1964, *297*, 577.
25. PAECH K., TRACEY M. V. — Moderne Methoden der Pflanzenanalyse, Ed. Springer, Berlin-Gottingen, 1955.
26. LUCKNER M. — Prüfung von Drogen, Ed. Fischer, Jena, 1966.
27. SCHIBATA S., YOSHIHRO N. — *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 1965, *11*, 167; în C. A., 1965, *59*, 6 372 h.
28. BODEA C. şi colab. — Tratat de biochimie vegetală, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1965.
29. DENÖEL A. — Matière médicale végétale. Ed. Univ. Liège, 1958.
30. STAHL E. — Cromatografische und mikroskopische Analyse von Drogen, Ed. Fischer, Stuttgart, 1970.
31. CALCANDI V. — Studiul chimic al glicozidelor cardiotonice din speciile genului *Digitalis* L. Teză de doctorat, I. M. F. Bucureşti, 1968.
32. HAIS I. M., MACEK K. — Paper Chromatography, Czekoslovak Akademy of Sciences, Praha, 1963.
33. TĂNASE I. — Tehnica cromatografică. Aminoacizi, proteine, acizi nucleici, Ed. tehnică, Bucureşti, 1967.

Indicele de clasificare : 615.32 Lepidium Ruderala L.

RÉSUMÉ

Viorica Istudor, C. Secătureanu, S. Forstner — CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE PHARMACOGNOSTIQUE DE L'ESPÈCE LEPIDIUM RUDERALE L. NOTE I. L'ÉTUDE HISTOLOGIQUE ET CHIMIQUE PRÉLIMINAIRE

L'utilisation de l'espèce *Lepidium ruderale L.* pour combattre le malaria et certaines maladies cutanées et l'emploi des trois espèces du même genre *(L. sativum L., L. latifolium L.* et *L. didynum)* dans le traitement de plusieurs formes de néoplasme, ainsi que la corrélation métabolisme-phyllogénie, détermine les auteurs à entreprendre des recherches sur ce crucifère.

Par suite de l'étude déployée les auteurs établissent les caractères anatomiques des organes de l'espèce étudiée et identifient : acides résiniques, phytostérols, caroténoïdes, glycérides, acides gras, hétérosides cardénolidiques, flavonosides, coumarines, saponosides, acides organiques, oses, mucilage, amino-acides et allantoïne.

Par la chromatographie en couche mince et sur papier on a établi la présence des hétérosides cardénolidiques avec aglycon strophantidinique et des amino-acides suivants : leucine, valine, méthionine, tyrosine + acide α-amino-butyrique, proline, alanine, acide glutamique, sérine (dans l'herbe et les graines), glycine + acide aspartique, asparagine + arginine + histidine (dans les graines), arginine + histidine (dans l'herbe), cystéine + cystine (dans l'herbe et les graines).

SUMMARY

Viorica Istudor, C. Secătureanu, S. Forstner — CONTRIBUTIONS TO THE PARMACOGNOSTIC STUDY OF LEPIDIUM RUDERALE L., NOTE I. A PRELIMINARY HISTOLOGIC AND CHEMICAL STUDY

The use of the species *Lepidium ruderale L.* in the fight against malaria and of some cutaneous diseases, as well as of three other species of the same genus *(L. sativum L., L. latifolium L.* and *L. didynum L.)* in the treatment of various forms of neoplasies and finally the correlation between metabolism and phylogeny, determined the authors to carry out a series of studies on this crucifera. Following these investigations the authors established the anatomical characteristics of the specially examined organs and identified : resinic acids, phytosterols, carotenoids, glycerids, fatty acids, cardenolidic heterosides, flavonosides, coumarine, saponosides, organic acids, oses, mucilages and alantoin. With the aid of thin-layer chromatography and of paper chromatography the presence was established of cardenolidic heterosides with aglycon of the strophantinic type, as well as of the following aminoacids : leucine, valine, glutamic acid, serine, tyrosine, amino-butyric acid, proline, alanine, glycine, aspartic acid, asparagine, arginine, histidine, cysteine and cystine, both in the herba and in the seeds.

РЕЗЮМЕ

Виорика Истудор, К. Секэтуряну, С. Форстнер— К ВОПРОСУ ФАРМАКОГНОЗИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВИДА LEPIDIUM RUDERALE L СООБЩЕНИЕ I. ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ И ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Использование вида растения *Lepidium ruderale L.* для борьбы с малярией и некоторыми кожными заболеваниями, с применением 3 видов этого же рода растения *(Lepidium sativum L., L. latifolium L., L. didynum)* при тестировании некоторых форм новообразований, а также и корреляция метаболизм-филогенез были основанием для авторов предприннять соответствующие исследования относительно этого крестоцветного растения.

На осовании произведенных исследований авторы установили анатомические особенности органов этого вида растения обнаружив наличие: резиновых кислот, фитостеролов, каротеноцидов, глицеридов, жирных кислот, карденолидных гетерозидов, флавонозидов, кумаринов, сапонизидов, органических кислот, озов, слизистых веществ, аминокислот и алантоина. При помощи тонкослойной хроматографии и хроматографии на бумаге было установлено наличие карденолидных гетерозидов содержащих строфантидиновый агликонь, а также и нижеследующие аминокислоты; лейцин, валин, метионин, тирозин+альфа-аминобутиловая кислота, пролин, аланин, глютамовая кислота, серин (в траве и семенах) глицин+аспергиновая кислота, аспарагин+ аргинин+ гистидин (семена), аргинин+ гистидин (в траве) цистеина + цистина (в траве и семенах).

Contribuții la studiul chimic al plantei Sophora prodanii Anders

VII. Identificarea, dozarea și izolarea derivaților benzo-α-pironici

Nadejda Pâslărașu, Raisa Ababii

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, I. M. F. — București

REZUMAT *Considerații de ordin terapeutic și biogenetic determină studiul derivaților benzo-α-pironici în specia* Sophora prodanii Anders *din familia* Leguminosae.

Autorii reușesc să identifice și să dozeze compușii cumarinici în toate organele, obținînd cantitatea cea mai mare în rădăcină (3,194%), după care urmează în ordine descrescîndă floarea (1,262 g%), frunza (1,237 g%), bobocul (0,958 g%), fructul (0,851 g%) și tulpina (0,440 g%).

Totodată s-a izolat un compus de natură cumarinică de culoare albă, fluorescență albastră, cristalizat în formă de ace fine, p.t. = 60°C (Mikroheitztisch), Rf = 0,80.

Importanța terapeutică atribuită în ultimii ani derivaților benzo-α-pironici din produsele vegetale (1—3) ne-a determinat să întreprindem un studiu al acestor constituenți în specia *Sophora prodanii* Anders, din familia *Leguminosae,* cunoscută prin conținutul în rutozid și cvercetol (4, 5), derivații benzo-α-pironici, care în contextul biogenetic prezintă aceleași puncte nodale cu derivații benzo-α-pironici (6).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. *Identificarea derivaților benzo-α-pironici în organele plantei* Sophora prodanii *Anders*

Această identificare am realizat-o prin metode fizice și chimice, metode care prevăd fie determinarea fluorescenței emise de acești constituenți (7, 8—10), fie reacții de culoare atribuite lactonei (11) sau unor complecși (1,12).

Materialul vegetal necesar cercetărilor întreprinse, recoltat din poiana Chiurum-Tarla pădurea Babadag, județul Tulcea, în 1968, a fost mai întîi uscat la 45°.

Dintre reacțiile chimice utilizate pentru decelarea derivaților cumarinici am folosit reacția Feigl-Anger-Frehden (11), specifică inelului lactonic și reacția cu p. nitroanilină diazotată, care duce la complecși de culoare roșie-zmeurie (1, 12).

TEHNICA DE LUCRU

a) 0,3 g pubere vegetală s-au alcalinizat cu NaOH 2% și s-au încălzit într-o baie de apă în fierbere timp de 10 minute. Soluția apoasă alcalină de cumarinați s-a epuizat apoi cu eter etilic pentru îndepărtarea substanței balast. După acidulare cu HCl 2% s-a încălzit la fierbere 30 de minute, timp în care au fost puși în libertate agliconii derivaților cumarinici. S-a epuizat apoi totul cu eter etilic, iar lichidul eteric s-a spălat cu apă pentru îndepărtarea excesului de acid. Soluția eterică s-a concentrat la a zecea parte din volumul inițial și s-a efectuat apoi reacția Feigl-Anger-Frehden (11).

b) 0,25 g material vegetal s-au extras cu 5 ml soluție de amestec de eter și alcool (1 : 2). După acidulare cu H_2SO_4 0,05 N și îndepărtarea eterului s-a menținut în baie de apă la 70° timp de 10 minute. Adăugînd apoi 1 ml soluție Na_2CO_3 7% s-a menținut din nou în baie de apă la 85° timp de 5 minute. La adăugare de 1 ml H_2SO_4 0,05 N și 1 ml sare de diazoniu a p. nitroanilinei, preparată înainte de întrebuințare, s-a obținut o colorație roșie-zmeurie (12).

Tabelul I

Organul studiat	Intensitatea culorii și a fluorescenței
Frunză	++
Pețiol	+
Rădăcină	+++
Tulpină	+
Fruct	++
Floare	+++

+ = slab pozitiv ; ++ = pozitiv ; +++ = puternic pozitiv.

Determinările calitative apreciate după fluorescență și culoarea rezultată din reacția Feigl-Anger-Frehden, precum și reacția cu p. nitroanilină diazotată ne-au dus la rezultatele menționate în tabelul I, din care reiese că derivații benzo-α-pironici sînt repartizați în toate organele plantei *Sophora prodanii* Anders., într-o cantitate mai mare fiind în rădăcină și floare.

II. *Determinarea cantitativă a derivaților benzo-α-pironici*

Dintre metodele de determinare cantitativă a derivaților benzo-α-pironici, menționate în literatura de specialitate, ne-am orientat către o metodă fotocolorimetrică, al cărei principiu constă în fotocolorimetrarea complexului rezultat din reacția derivaților cumarinici cu p. nitroanilina diazotată (12, 13). Derivații cumarinici, prin deschiderea inelului lactonic, duc la eliberarea grupării fenolice, care dă o colorație zmeurie cu p. nitroanilina diazotată (13).

Materialul vegetal de proveniență menționată mai sus a fost uscat la 45°.

a) *Determinarea curbei etalon de extincție*

Stabilirea curbei etalon de extincție am realizat-o folosind următorii reactivi :

A. Soluția de clorhidrat de p. nitroanilină :

— p. nitroanilină p. a 3,5 g.

— acid clorhidric 45 ml
— apă distilată *ad* 500 ml
(a se păstra la întuneric)
B. Soluție de azotit de sodiu 5% :
— nitrit de sodiu p. a 2,5 g
— apă distilată 50 ml

C. Soluţie sare de diazoniu preparată după următoarea tehnică : într-un balon cotat de 100 ml s-a adus 3 ml soluție A și 3 ml soluție B, avînd o temperatură de cca 0°. După amestecarea acestora, soluția s-a menţinut pe gheaţă 5 minute timp după care s-a adăugat 12 ml soluție B și s-a menținut încă 5 minute, completîndu-se apoi la semn cu apă distilată rece. Soluția sării de diazoniu, astfel obținută, răcită 15 minute, s-a putut păstra în frigider maximum 24 de ore.

Soluțiile de cumarină necesare realizării curbei etalon s-au preparat în modul următor : într-o serie de baloane cotate de cîte 50 ml s-au pipetat 0,25 ; 0,50 ; 0,75 ; 1,00 ; 1,50 ; 2,00 ml soluție de cumarină 0,004%, respectiv 0,01 ; 0,02 ; 0,03 ; 0,04 ; 0,06 ; 0,08 mg cumarină peste care s-a adăugat spălînd gîtul balonului, 5 ml soluție Na_2CO_3 7% și s-a încălzit apoi 5 minute la 85°. După răcire s-au adăugat 5 ml soluţie sare de diazoniu și s-a completat la semn cu apă distilată. În paralel s-au pregătit și probele martor pentru compensare, cu aceleași soluții, în aceleași condiții, dar fără soluția sării de diazoniu. Baloanele astfel pregătite au fost agitate, iar soluțiile obținute, de culoare zmeurie, s-au colorimetrat la fotocolorimetrul Lange, filtru verde, în cuve de 1 cm.

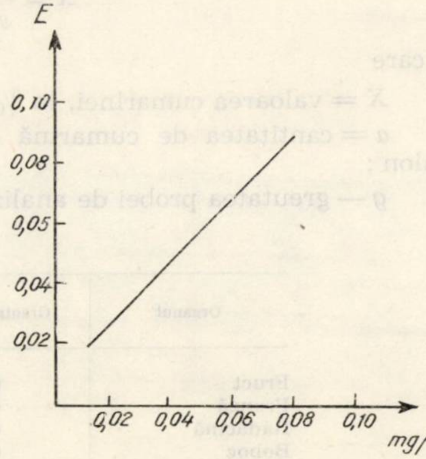


Fig. 1

Pe baza rezultatelor obținute am construit curba etalon de extincție a complexului cumarină-sare de diazoniu prezentată în figura 1.

Din examinarea graficului se constată că extincțiile satisfac legea Lambert-Beer, însă numai pentru concentrații cuprinse între 0,01 și 0,08 mg/ml, concentrațiile mai mari producînd o deviere a curbei.

b) *Determinarea cantitativă a derivaţilor benzo-α-pironici în organele plantei* S o p h o r a p r o d a n i i *Anders*

Probe de 0,50 g din organele de plantă studiată sub formă de pulbere fină, uscate la etuvă la 37° pînă la pondere constantă, au fost triturate în mojar cu nisip de cuarţ (cca. 1 g) și 2 ml apă distilată. După triturare, probele s-au menținut la 40° timp de o oră, apoi s-au adăugat în cîteva porțiuni un amestec de 5 ml alcool și 10 ml eter etilic. S-a repetat această operație de trei ori, pînă cînd proba n-a mai prezentat fluorescență. S-a lăsat apoi soluția extractivă în repaus 24 de ore la temperatura camerei. Soluțiile obținute s-au introdus în baloane cotate de 100 ml și s-au completat la semn cu H_2SO_4 0,05 N.

După agitare, probele s-au introdus într-o baie de apă încălzită la 70°, menţinîndu-se 30 minute, apoi s-au răcit la temperatura camerei şi s-au filtrat cantitativ. Din aceste soluţii extractive s-au luat cîte 5 ml, s-au adus în baloane cotate de 50 ml, agitîndu-se apoi cîte 5 ml Na_2CO_3 7%. Astfel pregătite, probele s-au încălzit 5 minute la 85° în baia de apă în fierbere. După răcire la temperatura camerei s-au adăugat 5 ml H_2SO_4 0,05 N şi 5 ml sare de diazoniu. Baloanele cotate cu probele de analizat s-au completat cu apă distilată la 50 ml şi s-au colorimetrat la fotocolorimetrul Lange, folosind filtrul verde şi cuve de 1 cm. Ca lichid de compensaţie s-au folosit probe martor preparate în aceleaşi condiţii, dar fără a mai adăuga sare de diazoniu.

Coloraţia fiind mai intensă în primele 5 minute, citirile s-au făcut îndată după preparare.

Rezultatele obţinute, interpolate în curbă şi raportate la sută, ne-au dus la datele consemnate în tabelul II, din care reiese cantitatea (în g%) de cumarină obţinută prin următorul calcul :

$$X = \frac{100.a}{g.0,005} \%$$

în care

X = valoarea cumarinei, în % ;

a = cantitatea de cumarină obţinută prin interpolare în curbe etalon ;

g — greutatea probei de analizat.

Tabelul II

Organul	Greutatea probei	Valoarea cumarinei (g %)
Fruct	0,5006	0,851
Frunză	0,5008	1,237
Rădăcină	0,5008	3,194
Boboc	0,5002	0,958
Tulpină	0,5000	0,440
Floare	0,5004	1,262

Din examinarea tabelului II rezultă că cea mai mare cantitate de cumarină se află în rădăcină (3,194 g%), după care urmează în ordinea descrescîndă floarea (1,262 g%), frunza (1,237 g%), bobocul (0,958 g%), fructul (0,851 g%) şi tulpina (0,440 g%).

III. *Izolarea şi purificarea derivaţilor benzo-α-pironici*

387 g material vegetal uscat şi mărunţit (IV) s-au extras de trei ori cu cîte 2 000 g HCl_3N pe baie de apă în fierbere timp de 30 minute. Soluţiile extractive reunite s-au extras cu un amestec de eter-cloroform (2 : 1), într-o pîlnie de separare, pînă cînd reacţia Feigl-Anger-Frehden nu a mai fost pozitivă. Soluţia extractivă eterocloroformică menţinută pe Na_2SO_4 *siccum* a fost supusă apoi distilării, iar reziduul extras cu mici porţiuni de apă distilată fierbinte. Soluţia extractivă apoasă a fost epuizată din nou cu un amestec de eter-cloroform (2 : 1) pînă cînd reacţia Feigl-Anger-Frehden a fost negativă.

Din soluția extractivă etero-cloroformică menținută pe Na_2SO_4 *siccum* după îndepărtarea eterului și a cloroformului s-a obținut un reziduu cristalin impur, cu miros aromatic. După mai multe purificări din acetonă și eter etilic s-a obținut un compus cristalizat, care, analizat prin cromatografie circulară pe hîrtie Schleicher-Schüll 2043 a, sistem de solvenți : metanol-acid acetic-apă (10 : 15 : 0,625) (14), a prezentat două spoturi, unul de fluorescență albastră Rf = 0,81, care a reacționat pozitiv cu sarea de diazoniu a p.nitroanilinei, dînd o colorație roșie-zmeurie și altul cu florescență galbenă, Rf = 0,35, căruia nu i se poate atribui o structură fenolică (cumarinică sau flavonoidică), deoarece nu s-a revelat cu sarea de diazoniu a p. nitroanilinei (fig. 2).

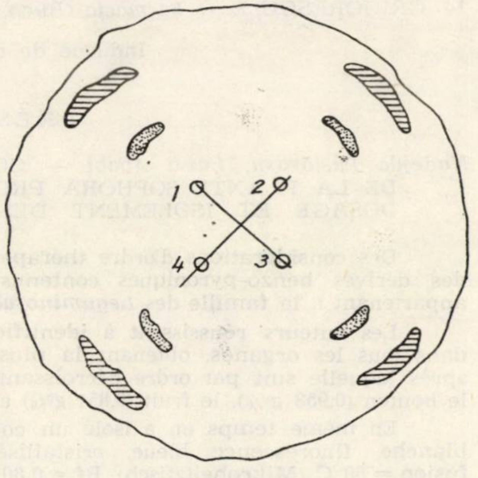


Fig. 2

Constituentul necumarnic a fost îndepărtat cu etanol, iar compusul cristalizat, purificat a fost cromatografiat din nou, folosind aceleași condiții de lucru. Astfel s-a obținut un singur spot de fluorescență albastră, *Rf* = 0,80, care s-a putut revela cu sarea de diazoniu a p.nitroanilinei în mediu de Na_2CO_3 7%. După mai multe purificări din eter etilic și acetonă s-a obținut un compus de culoare albă, cristalizat în formă de ace fine, p.t. = 60° (Mikroheitztisch).

Procedeul de obținere, ca și comportarea fizică și chimică a compusului izolat ne determină să presupunem că este vorba de un compus cumarinic.

CONCLUZII

Utilizînd metode fizice și chimice au fost identificați derivați benzo-α-pironici în toate organele plantei *Sophora prodanii* Anders.

Aplicînd o metodă fotometrică, au fost dozați compușii cumarinici, obținîndu-se cantitatea cea mai mare în rădăcină (3,194 g%) după care urmează în ordine descrescîndă floarea (1,262 g%), frunza (1,237 g%), bobocul (0,958 g%), fructul (0,851 g%) și tulpina (0,440 g%).

Printr-un procedeu simplu și accesibil a fost izolat un compus de natură cumarinică de culoare albă, cristalizat în formă de ace fine, p.t. 60° (Mikroheitztisch), *Rf* = 0,80, fluorescență albastră.

BIBLIOGRAFIE

1. NIKONOV G.K. și colab. — *Aptecinoe Delo*, 1961, *10*, 2, 71.
2. SOINE T. O. — *J. Pharm. Sci.*, 1964, *53*, 3, 231—264.
3. BOSE P. K. — *J. Ind. Chem. Soc.*, 1958, *35*, 6, 367.
4. PÂSLĂRAȘU N., ISTUDOR V., POPOVICI C. — *Farmacia* (Buc.), 1969, *17*, 11, 695.
5. PÂSLĂRAȘU N. — *Farmacia* (Buc.) 1969, *17*, 12, 735.
6. PÂSLĂRAȘU N. — Teză de doctorat, I.M.F.-București, 1970.
7. FARNSWORTH N. R. — *J. Pharm Sci.*, 1966, *55*, 3, 265.

8. NIKONOV G. K. — *Aptecinoe Delo*, 1965, 14, *3*, 62.
9. LUCKNER M. — Prüfung der Drogen Ed. Fischer, Jena, 1966.
10. CIONGA E., CONSTANTINESCU E. — Identificarea pulberilor vegetale farmaceutice. Ed. Furnica, București, 1941.
11. PAECH K., TRACEY M. V. — Moderne Methoden der Pflanzenanalyse Ed. Springer, Berlin 1955.
12. SULTMA T., WIERZCHOWSKO K. — *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 1963, *20*, 1, 77.
13. STAKHORSKAJA L. K. — *Aptecinoe Delo.*, 1962, *11*, 2, 44.
14. GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, *10*, 6, 353.

Indicele de clasificare : 615.32 Sophora prodanii Anders

RÉSUMÉ

Nadejda Pâslărașu, Raisa Ababi — CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE CHIMIQUE DE LA PLANTE SOPHORA PRODANII ANDERS. VII. IDENTIFICATION, DOSAGE ET ISOLEMENT DES DÉRIVÉS BENZO-PYRONIQUES

Des considérations d'ordre thérapeutique et bio-génétique déterminent l'étude des dérivés benzo-pyroniques contenus dans l'espèce *Sophora prodanii Anders* appartenant à la famille des *Leguminosae*.

Les auteurs réussissent à identifier et à doser les composés coumariniques dans tous les organes, obtenant la plus grande quantité dans la racine (3,194‰), après laquelle suit par ordre décroissant la fleur (1,262 g‰), la feuille (1,237 g‰), le bouton (0,958 g‰), le fruit (0,851 g‰) et la tige (0,440 g‰).

En même temps on a isolé un composé de nature coumarinique de couleur blanche, fluorescence bleue, cristallisé en forme d'aiguilles fines, point de fusion = 60°C (Mikroheitztisch), Rf = 0,80.

SUMMARY

Nadejda Pâslărașu, Raisa Ababi — CONTRIBUTIONS TO THE CHEMICAL STUDY OF SOPHORA PRODANII ANDERS

Therapeutic and biogenetic considerations determined the study of benzo-pyronic derivatives from the *Sophora prodanii Anders* species, belonging to the *Leguminosae* family. The authors have identified and to make a dosage of the coumarine compounds in all the organs and found the highest amount in the root (3,194 g‰), followed by the flowers (1,262 g‰), leafs (1,237 g‰), buds (0,958 g‰), the fruit (0,851 g‰) and the stalk (0,440 g‰). At the same time they isolated a compound of coumarinic origin, of white colour, with blue fluorescence, crystallizing under the form of fine needles with a melting point of 60°C and an Rf = 0,80.

РЕЗЮМЕ

Надежда Пыслэрашу, Раиса Абабей — К ВОПРОСУ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА РАСТЕНИЯ SOPHORA PRODANII ANDERS СООБЩЕНИЕ VII. ИДЕНТИФИКАЦИЯ, КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЛЕНИЕ И ИЗОЛЯЦИЯ БЕНЗОПИРОНИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

На основании терапевтических и биохимических мотивов авторы исследовали содержание бензопирониновых производных в раститениях вида *Sophora Prodanii Anders* семейства стручковых.

Им удалось идентифицировать и подвергнуть количественному определению кумариновые производные во всех органах, причем наибольшие количества этих производных были обнаружены в корнях (3,194 %), затем в нисходящем порядке следуют: цветок — 1,262 г %, листья — 1,237 г %, почка — 0,958 г %, плод — 0,851 г % и стебель — 0,440 г %.

Вместе с тем, было выделено кумариновой природы производное белого цвета, голубой флюоресценции с кристаллами в форме нежных игол с точкой плавления = 60°C *(Microcheitztisch)* *Rf*=0,80.

Cercetări de histoanatomie şi histochimie comparată asupra părţii hipocotilee la unele specii ale genului Rumex L. din România. Nota I

Eliza Ghiuru

Laboratorul de botanică farmaceutică, Facultatea de Farmacie, Iaşi

REZUMAT *În continuarea studiului asupra părţii hipocotilee (4) la specii ale genului* Rumex *din flora ţării noastre se analizează:* Rumex confertus Willd, R. orientalis Berth, R. crispus., R. stenophyllus Ldb., R. Maritimus L. *Se cercetează dezvoltarea ontogenetică a părţii hipocotilee la plantula imediat după germinare pînă la sfîrşitul primului an de vegetaţie, apoi la plante perene spontane sau obţinute prin semănare. De asemenea, s-au liat în observaţie specii, ce habitează în staţiuni diferite pentru a urmări comparativ şi modificările structurale condiţionate ecologic.*

Din cercetarea comparativă a speciilor se evidenţiază caractere diferenţiale care pot fi utile în taxonomie, practica farmaceutică etc.

S-au făcut localizări pentru compuşii: tanin, flavonoide, antraderivaţi precum şi observaţii asupra amidonului şi a ursinelor. Cunoscîndu-se provenienţa zonelor topografice şi a ţesuturilor s-a putut preciza distribuţia lor.

Rumex
Histochimie
Hipocotilee

MATERIAL ŞI METODĂ

Se studiază 6 specii de *Rumex: R. confertus Willd, R. orientalis Bernh., R. alpinus L., R. crispus L., R. stenophyllus Ldb., R. maritimus L.*, pentru care materialul spontan a fost recoltat din 25 de localităţi, iar cel cultivat obţinut prin semănare în grădină fără aplicarea unor tratamente speciale. Metoda de lucru pentru studiul anatomic ca şi nomenclatura sînt cele folosite în lucrarea anterioară (4).

Datele din literatură asupra părţii hipocotilee la speciile genului Rumex sînt consemnate în alte lucrări (2, 3).

REZULTATE

Morfologie. Prin parte hipocotilee înţelegem tulpina hipocotilee (hipocotilul) şi radicula. La plantele mature, hipocotilul formează rizomul fiind în continuarea rădăcinii principale. Delimitarea acestor unităţi se poate face numai din punct de vedere morfologic şi în stadiile

tinere. Treptat acest organ subteran crește în lungime și grosime, ia formă de pivot cu puține rădăcini secundare.

Ca și la specia *R. obtusifolius* (4) se constată : germinația este epigee ; radicula prezintă peri radiculari de la partea superioară a scufiei pînă la nivelul coletului, unde se îngroașă brusc și frecvent se găsesc 2—3 ramificații secundare ; hipocotilul este cilindric, de lungime variabilă ; la nodul cotiledonar se formează o teacă cotiledonară ; trecerea de la structura rădăcinii la cea a tulpinii are loc la partea superioară a hipocotilului.

Anatomie. În primele stadii de dezvoltare, procesele ontogenetice sînt asemănătoare, de aceea se expune succint *R. confertus*, iar pentru celelalte specii se menționează numai eventualele deosebiri. Se analizează 7 stadii : primele 6 reprezintă observații asupra plantelor obținute prin semănare în primul și al doilea an, iar ultimul la cele spontane. Pentru fiecare studiu se analizează mai mulți indivizi și se descriu numai nivelurile unde au loc procese ontogenetice diferite.

R. confertus. Plantule nr. 1 : recoltate la 5—6 zile de la semănat cu 2 cotiledoane mici (planșa I, fig. I).

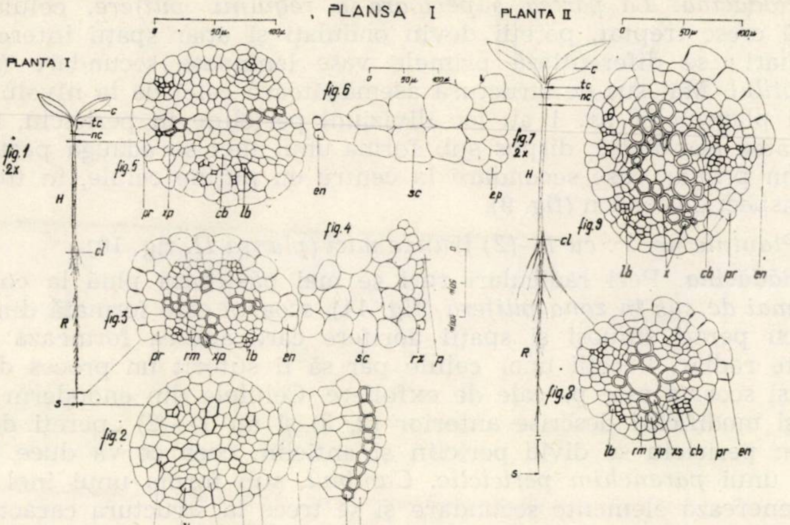
Rădăcina. Regiunea netedă (fig. 2) : sub rizodermă, scoarța este formată din 5—6 straturi dintre care exodermul, un strat de celule cu pereții îngroșați celulozici, în straturile interne celulele au o dispoziție radiară, iar endodermul fără benzi caspariene. În cilindrul central, periciclul este unistratificat ; grupele de floem primar sînt reprezentate prin 1—(2) vase ; xilemul primar imatur se schițează în 4 lame, mai rar 3, la centru cu un vas mare de metaxilem.

Regiunea piliferă : nivel inferior (fig. 3.4). În rizodermă se inițiază perii absorbanți, iar în scoarță au loc modificări evidente : nu se mai diferențiază un exoderm, celulele cresc în dimensiune, devin poligonal rotunjite și endodermul posedă benzi caspariene. Grupele de protofloem se măresc, iar vasele de xilem suferă o ușoară și treptată lignificare centripetă. *La partea superioară* a aceleiași regiuni se constată apariția cambiului la fața internă a grupelor de floem și diviziunea tangențială a unor celule în periciclu. *Hipocotilul.* Structura rădăcinii se continuă și în hipocotil (4) ; la partea superioară (fig. 5, 6) se trece de la tipul tetrarh sau triarh la cel diarh (4), prin formarea unei lame de xilem cu elemente centrale nelignificate, iar floemul se dispune în 3 grupe.

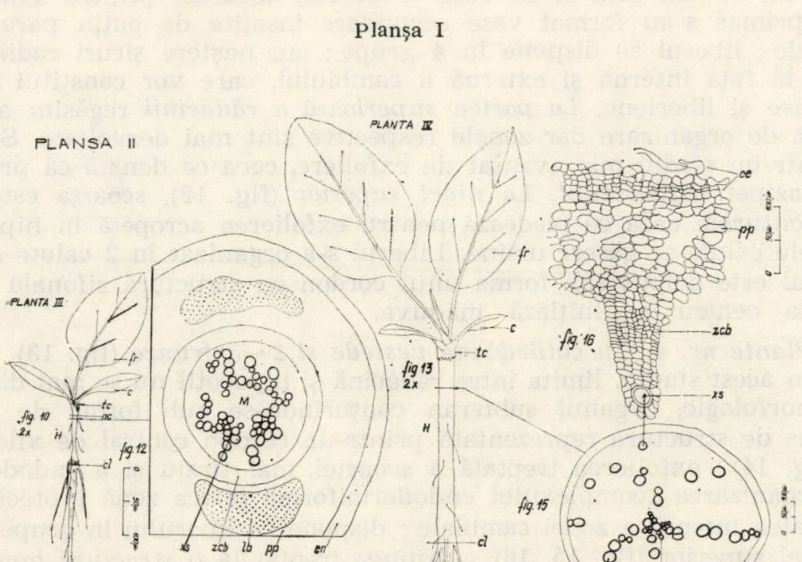
Plantule nr. 2 : cu cotiledoane dezvoltate și inițierea primei frunze (fig 7).

⟶

Planșa I, II. Plantule, desene după natură, mărite de 2× și secțiuni transversale (structură, scheme). *Planta I,* plantulă cu 2 cotiledoane imature = fig. 1. *Rădăcina.* Regiunea netedă = fig. 2 ; regiunea piliferă, nivel inferior ; cilindrul central și endoderm = fig. 3 ; scoarța și rizoderma = fig. 4. *Hipocotil.* Nivel superior ; cilindrul central = fig. 5, scoarța și epiderma = fig. 6. *Planta II,* plantulă cu 2 cotiledoane mature și inițierea primei frunze = fig. 7. *Rădăcina.* Regiunea piliferă, nivel superior, cilindrul central și endodermul = fig. 8. *Hipocotil.* Nivel superior, cilindrul central și endodermul = fig. 9. *Planșa III,* plantulă cu 1. (2) frunze mici = fig. 10. *Rădăcina.* Nivel inferior = fig. 11. *Hipocotil.* Nivel superior, cilindrul central și endodermul (schemă) = fig. 12. *Planta IV,* plantă cu cotiledoane veștede și 2—3 frunze = fig. 13. *Rădăcina,* cu scoarța exfoliată = fig. 14. *Rizom,* corpul lemnos (schemă) = fig. 15 și partea externă începînd cu ultimul vas lemnos (structură) = fig. 16. *Planta III, IV* — Secțiuni transversale, sectoare din organul subteran (scheme).



Planşa I



Planşa II

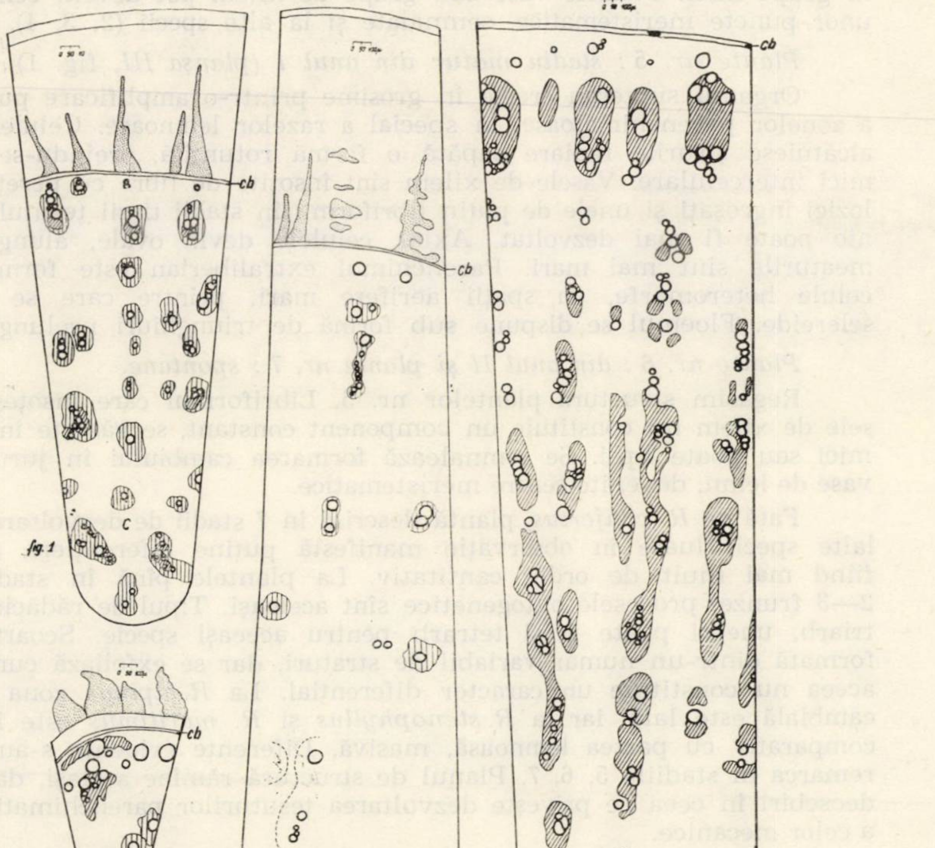
Rădăcina. La partea superioară a regiunii pilifere, celulele din scoarță cresc treptat, pereții devin ondulați și apar spații intercelulare mai mari ; se diferențiază primele vase lemnoase secundare (fig. 8). *Hipocotilul.* Mai sus de structura asemănătoare celei de la nivelul superior al plantulelor nr. 1 au loc diviziuni pericline în periciclu, iar din activitatea cambiului, dispus sub forma unui inel se adaugă peste lama de lemn primar vase secundare la centru cu puține celule, în totalitate luînd aspect de cordon (fig. 9).

Plantule nr. 3 : cu 1—(2) frunze mici (planșa II, fig. 10).

Rădăcina. Peri radiculari rari se mai păstrează pînă la colet. *La nivel mai de sus în zona piliferă* (fig. 11), scoarța este formată din celule mari cu pereți sinuoși și spații aerifere care adesea formează lacune alungite radiar. Pereții unor celule par să fi suferit un proces de gelificare și scoarța este pe cale de exfoliere. Celulele din endoderm suferă aceleași modificări descrise anterior (2, 3) și au 1—(2) „pereți de sprijin". În periciclu se divid periclin și anticlin, ceea ce va duce la formarea unui *parenchim periciclic. Cambiul,* sub forma unui inel (cilindru) generează elemente secundare și se trece la structura caracterizată printr-un *cordon central de vase lemnoase,* deoarece printre lamele de lemn primar s-au format vase secundare însoțite de puțin parenchim celulozic ; liberul se dispune în 4 grupe ; iau naștere șiruri radiare de celule la fața internă și externă a cambiului, care vor constitui razele lemnoase și liberiene. *La partea superioară a rădăcinii* regăsim aceeași schemă de organizare dar zonele respective sînt mai dezvoltate. Scoarța este într-un stadiu mai avansat de exfoliere, ceea ce denotă că procesul este bazipet. *Hipocotilul. La nivel superior* (fig. 12), scoarța este mai bine conturată ceea ce pledează pentru exfolierea acropetă în hipocotil. În unele celule se găsesc ursine. Liberul s-a organizat în 2 calote opuse. Xilemul este dispus sub forma unui cordon cu structură sifonală deoarece la centru se inițiază măduva.

Plante nr. 4 : cu cotiledoane veștede și 2—3 frunze (fig. 13).

În acest stadiu, limita între rădăcină și hipocotil nu se mai distinge nici morfologic, organul subteran conturîndu-se sub formă de pivot. Mai sus de structura reprezentată printr-un cordon central de xilem au loc (fig. 14) : exfolierea treptată a scoarței, mai tîrziu și a endodermului ; organizarea „complexului endodermiform" (4) ca zonă protectoare ; activitatea intensă a zonei cambiale ; dispunerea liberului în grupe mici. La nivel superior (fig. 15, 16) se ajunge treptat la o *structură lamelară,* în care vase de lemn izolate sau grupate se dispun în lame radiare. Sub complexul endodermiform s-a organizat un *parenchim extraliberian* de origine dublă, periciclică și cambială, deoarece straturile externe provin din diviziunile celulelor periciclice, iar cele interne din straturile periferice de celule născute din cambiu. Celulele sînt ovale, poligonal rotunjite. În stadii mai avansate ele iau diferite forme, unele se divid (2, 3), alcătuind un țesut spongios, cu spații aerifere mari și lacune, situație semnalată (7) la unele plante de apă. La centru se mai pot distinge cele 4 lame de lemn primar cu vasul axial, printre care s-au format lamele de xilem secundar. Șiruri de celule radiare de la fața internă a cambiului formează raze lemnoase, ceea ce determină îndepărtarea vaselor. La fața externă a cambiului, șirurile de celule constituie razele liberiene. Astfel, de la structura unui cordon central de vase, se-



Planșa III — *R. confertus*, plantă matură din anul I = fig. 1. *R. orientalis*, anul I, II = fig. 2—5 ; formațiuni centrale asemănătoare structurii organului subteran = fig. 3—5 (schemă = fig. 3, sector = fig. 4, structură = fig. 5). *R. alpinus*, anul II, corpul lemnos = fig. 6.

trece la cea lamelară datorită parenchimatizării. Liberul se dispune tot în grupe mici. Primele vase sau grupe de xilem pot deveni centre ale unor puncte meristematice, semnalate şi la alte specii (2, 3, 4).

Plante nr. 5 : stadiu matur din anul I (planşa III, fig. 1).

Organul subteran creşte în grosime printr-o amplificare puternică a zonelor parenchimatoase, în special a razelor lemnoase. Celulele care alcătuiesc şirurile radiare capătă o formă rotunjită, creîndu-se spaţii mici intercelulare. Vasele de xilem sînt însoţite de fibre cu pereţi celulozici îngroşaţi şi unele de puţin libriform ; în stadii tîrzii ţesutul mecanic poate fi mai dezvoltat. Axial, celulele devin ovale, alungite iar meaturile sînt mai mari. Parenchimul extraliberian este format din celule heteromorfe, cu spaţii aerifere mari, printre care se găsesc sclereide. Floemul se dispune sub formă de triunghiuri prelungi.

Plante nr. 6 : din anul II şi plante nr. 7 : spontane.

Regăsim structura plantelor nr. 5. Libriformul care însoţeşte vasele de xilem nu constituie un component constant, se găseşte în grupe mici sau poate lipsi. Se semnalează formarea cambiului în jurul unor vase de lemn, devenite centre meristematice.

Faţă de *R. confertus,* plantă descrisă în 7 stadii de dezvoltare, celelalte specii luate în observaţie manifestă puţine diferenţieri, acestea fiind mai mult de ordin cantitativ. La plantele pînă în stadiul cu 2—3 frunze, procesele ontogenetice sînt aceleaşi. Tipul de rădăcină este triarh, uneori poate fi şi tetrarh pentru aceeaşi specie. Scoarţa este formată dintr-un număr variabil de straturi, dar se exfoliază curînd de aceea nu constituie un caracter diferenţial. La *R. alpinus* zona extracambială este lată, iar la *R. stenophyllus* şi *R. maritimus* este îngustă comparativ cu partea lemnoasă, masivă. Diferenţe evidente s-au putut remarca în stadiile 5, 6, 7. Planul de structură rămîne acelaşi, dar apar deosebiri în ceea ce priveşte dezvoltarea ţesuturilor parenchimatice sau a celor mecanice.

R. orientalis. Plante mature din anul I şi plante fructificate din anul II (fig. 2—5).

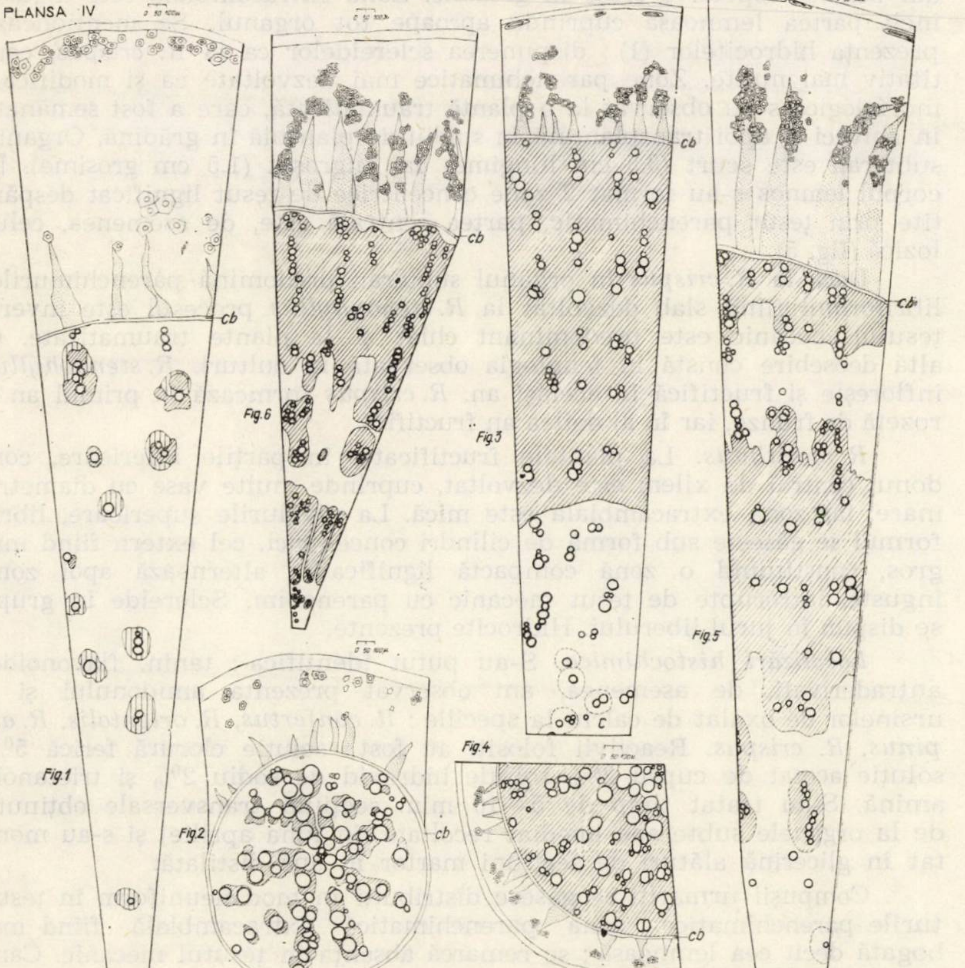
Ţesuturile parenchimatice se dezvoltă mult, ceea ce duce la o creştere puternică în grosime. Central se iniţiază zone meristematice care dau noi parenchimuri. Astfel, în stadiile tinere se formează punctele meristematice întîlnite la toate speciile studiate (2, 3, 4). La un moment dat în jurul vaselor poate apare un cambiu parţial sau mai rar inelar (fig. 3—5), care generează elemente secundare de lemn şi liber alcătuind formaţiuni asemănătoare structurii organului subteran. Ţesutul mecanic este slab dezvoltat ; sclereide rare.

R. alpinus. Zona extracambială este mult dezvoltată. Predomină parenchimurile iar lignificarea are loc treptat, atît cu vîrsta cît şi cu nivelul organului. La plante mature din anul II (fig. 6) ca şi la cele spontane, libriformul în grupe mari sau mai mici însoţeşte vasele de xilem. Central ţesutul mecanic lipseşte datorită parenchimatizării unde se găsesc zone cambiale. Sclereide în grupe mari însoţesc fasciculele liberiene.

R. crispus şi R. stenophyllus. La aceste 2 specii care prezintă puţine caractere morfologice diferenţiale s-au putut constata deosebiri structurale evidente în organul subteran la plantele mature. *R. crispus*, în păr-

ţile inferioare, vasele de xilem, flancate de libriform formează cordonul central (planşa IV, fig. 2). La niveluri mai de sus acesta se reduce şi numai vasele de xilem de la partea externă rămîn însoţite de puţin libriform (fig. 1). Sclereide se găsesc sub pătura protectoare şi către

PLANSA IV



Planşa IV, R. crispus, nivel superior = fig. 1 şi nivel inferior = fig. 2. *R. stenophyllus*, nivel superior = fig. 3, nivel inferior = fig. 4 şi plantă traumatizată = = fig. 5. *R. maritimus*, nivel superior = fig. 6.

Abrevieţii: c = cotiledon, C = centrul organului, cl = coleţ, cb = cambiu, ce = complex endodermiform, en = endoderm, ep = epidermă, ex = exoderm, fr = frunză, L = lacună, lb = liber, lbf = libriform, H = hipocotil, nc = nod cotiledonar, p = peri absorbanţi, pc = parenchim celulozic, pe = parenchim extraliberian, pp = parenchim periciclic, pr = periciclu, R = rădăcină principală, rm = rază medulară, rlm = raze lemnoase, rz = rizodermă, S = scufie, sc = scoarţă, tc = teacă cotiledonară, zcb = zonă cambială, x = xilem (primar+secundar), xp = xilem primar, xs = xilem secundar.

Legenda : 1 = liber, 2 = parenchim celulozic cu pereţii îngroşaţi, 3 = libriform, 4 = sclereide, 5 = delimitarea zonelor merisistematice, 6 = vase lemnoase obturate, 7 = vase lemnoase secţionate longitudinal.

partea externă a floemului. *R. stenophyllus*, la niveluri inferioare, în corpul lemnos întîlnim 2 zone (fig. 4) : un țesut compact, puternic lignificat, alcătuit din fibre și raze a căror celule au pereții lignificați, iar central puțin parenchim celulozic. Superior (fig. 3), aceeași structură, dar zonele respective cresc în grosime. Zona extracambială este îngustă încît partea lemnoasă cuprinde aproape tot organul. Se menționează prezența hidrocitelor (1) ; dispunerea sclereidelor ca la *R. crispus*, cantitativ mai multe. Zone parenchimatice mai dezvoltate ca și modificări morfologice s-au observat la o plantă traumatizată, care a fost semănată în ghiveci și apoi transplantată în stadiu de plantulă în grădină. Organul subteran este scurt (3,5 cm lungime) dar îngroșat (1,5 cm grosime). În corpul lemnos s-au format 2 zone concentrice de țesut lignificat despărțite prin țesut parenchimatic, partea centrală este, de asemenea, celulozică (fig. 5).

Dacă la *R. crispus* în organul subteran predomină parenchimurile, libriformul fiind slab dezvoltat la *R. stenophyllus* procesul este invers, țesutul mecanic este predominant chiar și la plante traumatizate. O altă deosebire constă în fenologia observată în culturi. *R. stenophyllus* înflorește și fructifică în același an. *R. crispus* formează în primul an o rozetă de frunze, iar în al doilea an fructifică.

R. maritimus. La plantele fructificate, în părțile inferioare, cordonul central de xilem este dezvoltat, cuprinde multe vase cu diametru mare, iar zona extracambială este mică. La nivelurile superioare, libriformul se găsește sub formă de cilindri concentrici, cel extern fiind mai gros, constituind o zonă compactă lignificată ; alternează apoi zone înguste, întrerupte de țesut mecanic cu parenchim. Sclereide în grupe se dispun în jurul liberului. Hidrocite prezente.

Localizări histochimice. S-au putut identifica : tanin, flavonoide, antraderivați, de asemenea, am observat prezența amidonului și a ursinelor de oxalat de calciu la speciile : *R. confertus, R. orientalis, R. alpinus, R. crispus*. Reactivii folosiți au fost : soluție clorură ferică 5%, soluție acetat de cupru 2%, soluție hidroxid de sodiu 2% și trietanolamină. S-au tratat timp de 5—10 min. secțiuni transversale obținute de la organele subterane imediat recoltate (în luna aprilie) și s-au montat în glicerină alături de secțiuni martor în apă distilată.

Compușii urmăriți se găsesc distribuiți în mod neuniform în țesuturile parenchimatice, zona parenchimatică extracambială fiind mai bogată decît cea lemnoasă ; se remarcă absența în țesutul mecanic. Cantitățile diferă cu specia.

Tanin. În secțiunile tratate cu clorură ferică sau acetat de cupru se evidențiază taninul colorat în brun. La *R. crispus* se găsește în mare cantitate. *Flavonoide*. S-au pus în evidență prin tratare cu acetat de cupru sau trietanolamină, cînd apare conținutul celular colorat în galben. Se găsește în cantitate mică. *Antraderivați*. Cu diferiții reactivi folosiți se colorează în roșu dar de nuanțe diferite : cu acetat de cupru celulele iau o culoare roșie intensă, cu hidroxid de sodiu roz-roșii, iar cu trietanolamină roșii-cărămizii. La *R. crispus* se află în cantitate mai mare. *Amidonul*. Se prezintă sub formă de grăunțe ovale, eliptice, rotunde mari și mici la *R. confertus* și *R. crispus ;* la *R. orientalis* predomină forma eliptică alungită, iar la *R. alpinus* sînt foarte mici. *Oxalatul de calciu* se găsește sub formă de ursine în celule de formă pătratică dispuse în șiruri longitudinale. În stadii timpurii și la niveluri inferioare nu se

semnalează iar abundența diferă cu specia. La *R. confertus* și *R. crispus* sînt numeroase, iar la *R. orientalis* și *R. alpinus* puține. Reactivii : hidroxid de sodiu și trietanolamină nu-i alterează.

CONCLUZII

Cercetările histoanatomice asupra părții hipocotilee în dezvoltarea ontogenetică la cele 6 specii de *Rumex* cultivate și spontane au arătat aspecte interesante.

1. În stadiile tinere nu sînt diferențe esențiale : succesiunea proceselor ontogenetice este aceeași. Deci se confirmă și cu aceasta că rădăcina este un organ conservator.

2. Cambiul, din stadii timpurii devine o zonă pluristratificată a cărei grosime variază cu specia. Pe lîngă elementele secundare de lemn și liber, el generează într-o mare cantitate țesut parenchimatic dispus în șiruri radiare.

3. Uneori celulele definitive își recapătă proprietățile meristematice, astfel : periciclul, curînd după apariția cambiului începe să funcționeze ca o zonă generatoare producînd la exterior o pătură protectoare denumită după aspect și conformație „complex endodermiform", iar la interior țesut parenchimatic ; de asemenea, apar puncte meristematice (meristemoide) care pot evolua către zone cambiale cu diferențierea de elemente secundare.

4. Datorită marii puteri de diviziune a acestor zone se produce exfolierea scoarței și a endodermului, care nu mai pot corespunde cu noul diametru al cilindrului central.

5. Ca urmare a tuturor acestor procese de histogeneză are loc îngroșarea organului subteran (partea hipocotilee) constituit din cilindrul central.

6. Dezvoltarea organului subteran poate varia la diferitele specii, iar parenchimatizarea și lignificarea par a fi 2 procese antagonice. Astfel la organele cu o creștere puternică în grosime predomină țesuturile parenchimatice : *R. orientalis, R. confertus, R. alpinus, R. crispus*. La *R. maritimus* plantă anuală și *R. stenophyllus* (care înflorește în primul an) se dezvoltă țesutul mecanic, parenchimatizarea fiind slabă, ele rămîn mai subțiri. De regulă, partea lemnoasă este mai dezvoltată față de cea liberiană, deci structura este de tip xilemic.

7. Prin modul diferit de lignificare se pot recunoaște diferitele specii, studiul anatomic putînd veni în ajutorul taxonomiei, practică farmaceutică etc.

8. Stabilindu-se natura diferitelor țesuturi s-a putut arăta răspîndirea unor compuși chimici.

BIBLIOGRAFIE

1 BURDUJA C., GHIURU ELIZA — Contribution à l'étude histoanatomique de l'espèce Sophora prodanii Anders, de Babadag, Dobrogea. Lucr. Ses. și a Staț. de cercet. marine „Prof. I. Borcea", Agigea, 1968, 102—115.

2. BURDUJA C., GHIURU ELIZA — Recherches sur la structure histoanatomique de l'espèce Rumex tuberosus L., originaire de la Moldavie et de la Dobrogea (Roumanie). I. Racine, Lucr. Staț. cercet. marine „Prof. I. Borcea", Agigea, 1969, III, 215—224.

3. BURDUJA C, GHIURU ELIZA — Cercetări histoanatomice asupra rădăcinii de Rumex sanguineus L. și R. conglomeratus Murray, provenind din Moldova și Dobrogea, Comunicări de Bot., 1971, XII, 28—34.

4. BURDUJA C., GHIURU ELIZA — Observaţii asupra dezvoltării structurii corelată cu evoluţia morfologică la specia Rumex obtusifolius L. în primul an. I Partea hipocotilee (şi bibliografia) (sub tipar).
5. CAVERS P. P., HARPER J. L. — *Rumex obtusifolius L and R. crispus L.*, *J. Ecol.*, 1964, 52, 3, 737—66.
6. DAMMER U. — Polygonaceae, in Engler und Prantl, Naturlichen Pflanzenfam., 1893, III, la, S. 2—5.
7. FRANCOIS L. — Recherches sur les plantes aquatiques, *Ann. Sc. Nat. Bot.*, 1908, Ser. 9, 7, 25—110.
8. PRODAN I. — *Rumex* in Tr. Săvulescu (red.), Flora R.P.R., 1952, I, 380—434.
9. RECHINGER H. K. — *Rumex* in T. G. Tutin, Flora Europaea, 1964, I.
10. TOMA C. — Cercetări de histoanatomie comparată la speciile de Coronilla L. din România, II, Rădăcina, *Stud. cercet. Biol.*, *S. Bot.*, 1969, *21*, 5, 335—41.

Indicele de clasificare : 615.32 Rumex

RÉSUMÉ

Eliza Ghiuru — RECHERCHES D'HISTO-ANATOMIE ET D'HISTO-CHIMIE COMPARÉE SUR LA PARTIE HYPOCOTYLÉE CHEZ CERTAINES ESPÈCES DU GENRE RUMEX L. PROVENANT DE LA ROUMANIE. NOTE I.

En poursuivant l'étude sur la partie hypocotylée (4) chez des espèces du genre *Rumex* provenant de la flore de notre pays on analyse : *Rumex confertus Willd, R. orientalis Berth, R. crispus L, R. stenophyllus Ldb, R. Maritimus L.* On étudie le développement ontogénétique de la partie hypocotylée chez la plantule immédiatement après la germination et jusqu'a la fin de la première année de végétation, ensuite chez des plantes pérennes soit spontanées soit obtenues par ensemencement. De même, on a lié dans l'observation des espèces, qui habitent dans des stations différentes pour observer comparativement aussi les modifications structurales qui sont conditionnées du point de vue écologique.

Il ressort — de l'étude comparative des espèces — des caractères différentiels qui peuvent être utiles en taxonomie, pratique pharmaceutique etc.

On a effectué des localisations pour les composés : tannin, flavonoïdes, antradérivés ainsi que des observations sur l'amidon et les ursines. En connaissant la proverance des zones topographiques et des tissus on a pu préciser leur distribution.

РЕЗЮМЕ

Eлиза Гиуру — ГИСТО-АНАТОМИЧЕСКИЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОД КОТИЛЕДОНОВОЙ ЧАСТИ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РАСТЕНИЙ ИЗ РОДА RUMEX L. РАСТУЩИХ В РУМЫНИИ. СООБЩЕНИЕ I.

Продолжая исследования подсемядолевой части видов растений рода *Rumex L.* растущих в Социалистической Республике Румыния флоры, авторы анализировали: *Rumex confertus Willd, Rumex orientalis Berth, Rumex crispus L., Rumex Stenophyllus Ldb., Rumex maritimus L.*

Исследовалось онтогенетическое развитие подсемядолевой части растения, начиная от периода прорастания и до окончания первого года развития. Исследовались затем спонтанные многолетние растения, или же растения, полученные путем засева. Производились наблюдения видов, которые растут в различных горных станциях для сравнительного исследования экологических обусловленных структурных изменений.

На основании сравнительных исследований этих видов были установлены дифференциальные признаки, которые могут быть полезными в таксономической, фармацевтической практике и т.д.

Были обнаружены следующие производные: танины, флавоноиды, антрапроизводные и были осуществлены наблюдения относительно крахмала урсинов. На основании установленных топографических областей, а также и тканей, было уточнено их распределение в растениях.

Preparate de diagnosticare SEVAC

Antiglobulină marcată cu fluoresceină

Globulină de iepure contra gammaglobulinei

— umane	RAHu/FITC
— de cobai	RAGp/FITC
— de maimuță	RAMon/FITC
— galinacee	RACh/FITC
— cabaline	RAH/FITC

Globulină porcină contra gammaglobulinei

— umane	SwAHu/FITC
— de iepure	SwAR/FITC
— de șoarece	SwAM/FITC
— de hîrciog	SwAHa/FITC

Seruri pentru imuno-electroforeză

Seruri polivalente contra albuminei umane de ser

Ser cabalin contra albuminei umane de ser HAHu/ielfo

Ser de iepure de casă contra albuminei umane de ser RAHu/ielfo

Seruri specifice antialbuminei umane de ser (unizonale) produse de iepuri de casă (porcine) cai

Ser de precipitare liofilizat

anti IgG RAHu/IgG
SwAHu/IgG
anti IgD SwAHu/IgD
anti IgM SwAHu/IgM
RAHu/IgM
anti IgA RAHu/IgA
SwAHu/IgA
anti fracțiunii FAB RAHu/Fab
SwAHu/Fab
anti fracțiunii Fc umane SwAHu/Fc
anti lipoproteinei umane beta$_1$ SwAHu/Lp
anti haptoglobulinei umane RAHu/Hp
anti Bence-Jones tip K RAHu/BJK și SwAHu/BJK
anti Bence-Jones tip L RAHu/BJL și SwAH/BJL
anti fibrinogenului uman RAHu/Fbg
anti albuminei umane RAHu/Alb
anti globulinei beta$_1$ C SwAHu/B$_1$C
anti macroglobulinei alfa$_2$ SwAHu/A$_2$M
anti componentei alfa$_2$ Gc HAHu/Gc
anti transferinei beta$_1$ RAHu/Trf
anti ceruloplasminei RAHu/Cpl

Seruri contra albuminelor animale:

ser de iepure de casă anti- albuminei de vită RAB/ielfo
cabaline RAH/ielfo
de porcine RASw/ielfo
ser de porcine anti-albuminei de iepure de casă SwAR/ielfo

Producător:

Institutul de seruri și vaccine, Praga, Cehoslovacia

Livrează firma:

Chemapol, societate pe acțiuni
Secția Farmaceutică
str. Kodaňska nr. 46
Praga
R.S. Cehoslovacia

CHEMAPOL

Polfa

Xilometazolină

Lichid 0,1% şi 0,05% pentru 10 g

Medicament antispastic al vaselor sanguine ale mucoaselor. Reduce edemele mucoasei cavităţii buco-faringiene. Se aplică în rinitele alergice şi guturaiurile alergice, în procesele inflamatorii ale cavităţii bucofaringiene şi acelea din sinuzite.

Oxicort — spray

Flacoane de 75 g

Oxitetraciclină 300 mg
Hidrocortizon 100 mg

Compoziţii oxitetraciclinice şi hidrocortizonice antiinflamatorii şi antibacteriene.

Exportator exclusiv:

Ciech

Import şi export de produse chimice
S.R.L. Birou de produse farmaceutice
„Ciech — Polfa"

B.P. 271 00-95 C Warszawa
(Varşovia)

POLONIA

CONTENTS

Page

Original Contributions. Experimental Studies

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, I. Andrei, Elena Georgescu, Dorina Dincă, D. Hurduc, E. Savopol, Valentina Barcaru — *Compatibility of enzymes with suspending and tensioactive agents* 577

I. Grecu, P. Marcu — *Anionic complexes of Cr (III) in the analysis and the control of drugs. Applications, to the gravimetric and volumetric dosage of diazepam (Valium, Ro-5-2807, WY 3467)* 585

S. Pop, Viorica Aruştei — *Phytopharmacodynamic testing of Neoxazol on the* Scenedesmus acutus *algae* 591

Zamfira Csath-Stîncel, Maria Nagy — *The use of tensides in the preparation of emulsions. Note I. The optimal HLB and its role in the stability of U/A emulsions* 601

Zenaida Cojocaru, Elena Chindriş, Doina Ghiran, Minodora Moga, V. Arieşan, C. Nistor — *Studies on some N-R-pyridones. Note III. 1-acylamine-4,6-dimethyl-3-cyan-pyridone* 607

Viorica Istudor, C. Secătureanu, S. Forstner — *Contributions to the pharmacognostic study of* Lepidium ruderale L. *Note I. A preliminary histologic and chemical study* 613

Nadejda Pîslăraşu, Raisa Ababi — *Contributions to the chemical study of* Sophora prodani Anders 625

Eliza Ghiuru — *Comparative histo-anatomical and histo-chemical studies on the hypocotyleae parts in some species of the* Rumex L. *genus from Romania. Note I* 631

Surveys

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы, экспериментальные исследования

П. Ионеску-Стоян, Петра Бан, И. Андрей, Елена Джорджеску, Дорина Динкэ, Д. Хурдук, Е. Савопол, Валентина Баркару — *Совместимость энзимов и факторов взвешиваемости а также и тензиоактивных факторов* 577

И. Реку, К. Марку — *Анионовые комплексы хрома (III) при анализе и контроле лекарственных препаратов. Применение их при гравиметрической и волюметрической дозировке диазепама (Валиум; Ro-5-2807; WY 3467)* 585

С. Поп, Виорика Аруштей — *Тестирование действия фитофармакодинамического действия Неоксазола на водоросли* Scenedesmus acutus 591

Замфира Чат-Стынчел, Мария Надь — *Использование тензидов для приготовления эмульсий. Сообщение I. Оптимальный гудрофильно- липофильной баланс и его роль в суабильности эмульсий U/A* 601

Замфира Кожокару, Елена Киндриш, Дойна Гиран, Минодора Мога,-Юга, В. Ариешан, К. Нистор — *Исследование некоторых NR-альфапиридоновых производных. Сообщение III. I-ациламин-4,6 диметил-3-циан-альфа-пиридонов* 607

Виорика Истудор, К. Секэтуряну, С. Форстнер — *К вопросу фармакогнозических особенностей вида* Lepidium ruderale L. *Сообщение I. Предварительное гистологическое и химическое исследование* 613

Надежда Пыслэрашу, Раиса Абабей — *К вопросу химического состава растения.* Sophora prodani Anders. *Сообщение VII. Идентификация, количественное определение и изоляция бензопирониновых производных* 625

Елиза Гиуру — *Гисто-анатомические и гистохимические сравнителные исследования под котиледоновой части некоторых видов растений из рода* Rumex *ростущего в Румынии. Сообщение I* 631

Рефераты

1974 APR 03

FARMACIA NR. 10/1973

SUMAR

Pag.

Lucrări originale, cercetări experimentale

P. Ionescu Stoian, Petra Ban, I. Andrei, Elena Georgescu, Dorina Dincă, D. Hurduc, E. Savopol, Valentina Barcaru — *Compatibilitatea enzimelor cu agenții de suspensie și tensioactivi* 577

I. Grecu, P. Marcu — *Complecși anionici ai cromului (III) în analiza și controlul medicamentelor. Aplicații la dozarea gravimetrică și volumetrică a diazepamului* (Valium, Ro-5-2807, WY 3467). 585

S. Pop, Viorica Aruștei — *Testarea fitofarmacodinamică a Neoxazolului asupra algei Scenedesmus acutus* 591

Zamfira Csath-Stîncel, Maria Nagy — *Utilizarea tensidelor la prepararea emulsiilor. Nota I. HLB-ul optim și rolul lui în stabilitatea emulsiilor U/A* 601

Zenaida Cojocaru, Elena Chindriș, Doina Ghiran, Minodora Moga-Iuga, V. Arieșan, C. Nistor — *Cercetări asupra unor N-R-α-piridone. Nota III. 1-acilamino-4,6-dimetil-3-cian-α-piridone* 607

Viorica Istudor, C. Secătureanu, S. Forstner — *Contribuții la studiul farmacognostic al speciei* Lepidium Ruderale L. *Nota I. Studiul histologic și chimic preliminar* 613

Nadejda Pâslărașu, Raisa Ababii — *Contribuții la studiul chimic al plantei* Sophora prodanii Anders. *VII. Identificarea, dozarea și izolarea derivaților benzo-α-pironici* 625

Eliza Ghiuru — *Cercetări de histoanatomie și histochimie comparată asupra părții hipocotilee la unele specii ale genului* Rumex L. *din România. Nota I.* 631

Referate

„Taxele poștale plătite în numerar pe anul 1973, conform aprobării D.P.D.P. nr. 137/7225/1972"

I. P I. c. 3285

41.500

Lei 6

E 2159

R

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REFERÁLVA

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil: prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct: prof. E. CIONGA
Secretari de redacție: conf. ȘT. TĂMĂȘDAN
farm. VASILICA-TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEȘAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, prof. D. CONSTANTINESCU, prof. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FĂRȘIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. M. LUPAȘ, farm. AL. MATEI (Pitești), prof. GH. NICULESCU, conf. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ȘTEFĂNESCU, conf. N. ȚUCHEL

11

NOIEMBRIE 1973

[library stamp]

SOMMAIRE

Page.

Travaux originaux, recherches expérimentales

I. Ciulei, Elena Samborschi — *L'étude de la cyto-toxicité de certains extraits préparés à partir de l'Euphorbia salicifolia Host, sur les mérystèmes radiculaires du Triticum Vulgare vil., Lupinus albus L. et Allium cepa L.* 641

E. Cionga, Victoria Ursu-Kenyeres, I. Ursu-Kenyeres, Ileana Chiriță — *L'analyse spectrale en infra-rouge des carbamates 1-hydroxy-méthil-colchicine N-substitués avec des radicaux alkyliques* 649

A. Rub-Saidac, V. Filipaș, C. Poliniceanu, O. Bugnariu, E. Bergner — *Formes pharmaceutiques d'usage externe avec un produit extractif provenant de la Tourbe de Stobor. II. Onguents et badigeonnages* 657

Maria H. Péter, G. Rácz, M. Péter — *L'étude pharmacognostique du thé anti-diarrhéique* 671

Zenaida Cojocaru, Cornelia Todoruțiu, C. Nistor, M. Tămaș, I. Deac — *Recherches effectuées dans la série de quelques hétérocycles pentagonaux avec azote. Note V. À propos de l'obtention et du comportement de certains 2-R-5-chlore(Iode)-méthyle-1,3,4-oxydiazols* 679

Nadejda Pâslărașu, Anca Bădăuță-Tocan — *Contributions à l'étude de la teneur en alcaloïdes de la plante Sophora prodanii Anders. L'identification et l'isolement de la spartéine* 693

Irina Bucuresco, T. Stan — *À propos de quelques expériences d'intoxication à sulfate de bérilium* 699

Analyses

Comptes rendus

INHALT

Seite

Originalarbeiten, experimentelle Forschungen

I. Ciulei, Elena Samborschi — *Untersuchung der Zytotoxität einiger aus Euphorbia salicifolia Host, präparierter Extrakte auf die Wurzelkeime von Triticum Vulgare vil., Lupinus albus L. und Alium cepa L.* 641

E. Cionga, Victoria Ursu-Kenyeres, I. Ursu-Kenyeres, Ileana Chiriță — *Spektralanalyse der N-substituierten Carbamide 1-Hydroxi-methyl-cholchiciderivate mit Alkylradikalen in infrarot* 649

A. Rub-Saidac, V. Filipaș, C. Poliniceanu. O. Bugnariu, S. Bergner — *Pharmazeutische Formen für äussere Anwendung eines aus dem Stobor-Torf extrahierten Produktes. II. Salben und aufpinselbare Mittel* 657

Maria H. Péter, C. Rácz, M. Péter — *Pharmakognostische Untersuchung des Antidiarrhoetees* 671

Zenaida Cojocaru, Cornelia Todoruțiu, C. Nistor, N. Tămaș, I. Deac — *Forschungen in einer Serie von fünfeckigen Heterozyklen mit Stickstoff. V. Mitteilung. Herstellung und Verhalten einiger 2-R-5-Chlor (Iod)-methyl-1,3,4-oxadiazole* 679

Nadejda Pâslărașu, Anca Bădăuță-Tocan — *Beiträge zur Untersuchung des Alkaloidgehaltes der Pflanze Sophora prodani Anders. Identifizierung und Isolierung des Sparteins* 693

Irina Bucurescu, Teodor Stan — *Über einige Versuche mit Berylliumsulfatvergiftungen* 699

Rezensionen

Referate

ORSZ. MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8. — Telefon 13.89.73

VOLUMUL XXI Numărul 11 NOIEMBRIE 1973

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Studiul citotoxicității unor extracte preparate din Euphorbia Salicifolia Host., asupra meristemelor radiculare de Triticum vulgare vil., Lupinus albus L. și Allium cepa L.

I. Ciulei, El. Samborschi

REZUMAT

Pentru cunoașterea unor proprietăți biologice ale extractelor obținute din Euphorbia salicifolia Host *din flora spontană s-au preparat trei extracte : apoase, eterice și alcoolice din partea aeriană a acestei specii. Studiul citotoxicității acestor extracte asupra filmului mitotic au evidențiat faptul că alterările produse în primele 6—12 ore de contact sînt de tip c-mitotic, cu singura deosebire că procesele mitotice nu mai sînt iterative ca în cazul colchicinei care conduce la poliploidie, ci se limitează numai la o degenerare a cromozomilor și nucleilor.*

Descriptori
Citostatic
Plante medicinale

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie și botanică farmaceutică al Facultății de farmacie din București.

Importanța și amploarea cercetărilor pe plan mondial în domeniul medicamentelor anticanceroase a dus, printre altele, și la intensificarea studierii fitosurselor pentru obținerea unor compuși cu activitate citostatică.

Acest aspect al problemei ne-a determinat să studiem unele proprietăți biologice ale extractelor obținute din *Euphorbia salicifolia* host. din flora spontană.

MATERIAL ȘI TEHNICA DE OBȚINERE A EXTRACTELOR

În cercetările noastre am utilizat partea suprateresträ a speciei *Euphorbia salicifolia* Host, recoltat în perioada înfloririi din regiunea pădurii Cernica. Produsul vegetal a fost uscat la temperatura camerei.

PREPARAREA EXTRACTELOR

1. — 20 g produs vegetal pulverizat au fost extrase cu 250 ml apă într-un vas pe baie de apă la fierbere timp de 30 de minute. Soluția extractivă a fost filtrată prin vată și s-a completat cu apă la 200 ml prin spălarea reziduului vegetal, obținîndu-se astfel soluția extractivă E.1.

2. — 20 g produs vegetal pulverizat au fost extrase cu eter de petrol într-un aparat de tip Soxhlet pînă ce soluția de eter de petrol a trecut incoloră. Din soluția extractivă eterică s-a îndepărtat eterul prin distilare. Reziduul a fost refluxat timp de 20 minute cu 100 ml alcool etilic 50° — din soluția hidroalcoolică îndepărtîndu-se alcoolul prin distilare și completînd cu apă pînă la 200 g, obținîndu-se soluția extractivă E. 2 (schema nr. 1).

3. — Produsul vegetal epuizat cu eter de petrol a fost extras mai departe cu alcool etilic 70°. Din soluția hidroalcoolică s-a îndepărtat alcoolul prin distilare și s-a completat cu apă pînă la 200 g, obținînd astfel soluția extractivă E. 3 (schema nr. 1).

Produs vegetal + eter de petrol

↓	↓
Produs vegetal epuizare cu alcool etilic 70°	Sol. extr. eterică se îndepărtează eterul
↓	↓
Sol. alcoolică se îndepărtează alcoolul și se completează cu apă la 200 g	Reziduu + alcool etilic 50°
↓	↓
Sol. extr. apoasă E_3	Sol. hidroalcoolică se îndepărtează alcoolul și se completează cu apă la 200 g
	↓
	Sol. extr. apoasă E_2

SCHEMA NR. 1

Studiul citotoxicității extractelor de Euphorbia salicifolia *Host. asupra meristemelor radiculare de* Triticum vulgare *Vil.*, Lupinus albus *L. și* Allium cepa *L.*

În studiile efectuate de noi am urmărit influența diferitelor extracte de *Euphorbia salicifolia* Host. asupra creșterii radiculare și asupra filmului mitotic. Cercetările preliminare au constat în urmărirea acțiunii soluțiilor de latex proaspăt asupra meristemelor radiculare de *Triticum vulgare* Vill.

MATERIAL ȘI TEHNICA DE LUCRU

Materialul utilizat a fost constituit din cariopse de grîu. Germinarea semințelor și tehnica utilizată au fost cele indicate de literatura

de specialitate (1). Pentru tratarea grîului am folosit latex în soluţii de concentraţii diferite.

I. A. Sol.latex proaspăt 0,4682 %
B. Sol.latex proaspăt 0,2664 %
C. Sol.latex proaspăt 0,1333 %

După tratarea grîului cu aceste soluţii am efectuat citiri la 6, 12 şi 24 de ore în comparaţie cu martorul (M).

II. Am repetat experimentul cu soluţii de concentraţii mai scăzute :

A. Sol.latex proaspăt 0,1333 %
B. Sol.latex proaspăt 0,1 %
C. Sol.latex proaspăt 0,0666 %
D. Sol.latex proaspăt 0,0333 %

REZULTATE ŞI DISCUŢII

După cum reiese din figura 1, în cazul primului lot de soluţii, la 24 de ore, la toate cele trei concentraţii (A, B, C) s-a observat un efect clar mitodepresiv.

Din experimentările făcute cu soluţii mai diluate, după 24 de ore s-au putut observa următoarele efecte : în cazul soluţiei II-A efect de liză completă. Acelaşi efect, dar mai slab s-a observat şi în cazul soluţiilor II-B şi II-C. Soluţia II-D a prezentat asupra celulelor meristematice de grîu un efect mitodepresiv foarte slab.

a) *Influenţa latexului asupra creşterii rădăcinilor de lupin.* Pentru stabilirea gradului de toxicitate a efectului mitodepresiv se reiau experienţele folosind soluţii de diferite concentraţii de latex proaspăt şi liofilizat, urmărindu-se creşterea în lungime a rădăcinilor de *Lupinus albus L.* în funcţie de concentraţie şi timp. Pentru fiecare experiment am folosit zece probe. Concentraţiile soluţiilor au fost următoarele :

A. Sol.latex proaspăt 0,1333 %
B. Sol.latex proaspăt 0,2664 %
C. Sol.latex proaspăt 0,4662 %
D. Sol.latex liofilizat 0,01 % (echivalent 0,0588 % latex proaspăt).

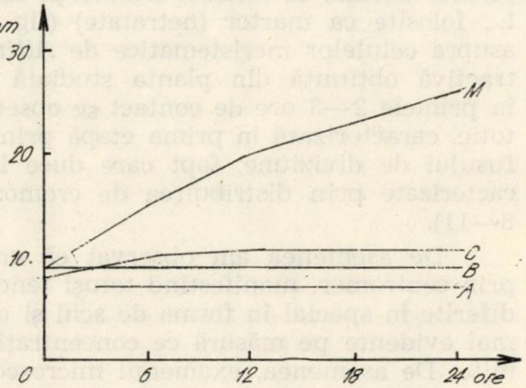


Fig. 1

Urmărind creşterea în lungime a rădăcinilor de lupin în funcţie de concentraţie şi timp am întocmit graficul din figura 2, din care se constată că viteza de creştere a rădăcinilor de lupin este invers proporţională cu concentraţia soluţiilor. Încetinirea procesului de alungire începe din a doua zi la toate probele. După cinci zile, creşterea rădăcinilor din soluţiile concentrate de latex (C) este practic oprită. La toate probele, rădăcinile secundare s-au dezvoltat foarte puţin. În general, moartea

rădăcinilor de lupin se produce după zece pînă la douăsprezece zile, în funcție de concentrația soluției (fig. 2).

b) *Influența extractelor de* Euphorbia salicifolia *Host asupra filmului mitotic*. Folosind ca test *Allium cepa* L., s-au obținut rezultate concludente cu soluția extractivă E.2 în concentrații diferite :

E_2 a = 2 ml soluție extractivă E_2 cu 13 ml apă

E_2 b = 4 ml soluție extractivă E_2 cu 11 ml apă

E_2 c = 7 ml soluție extractivă E_2 cu 8 ml apă

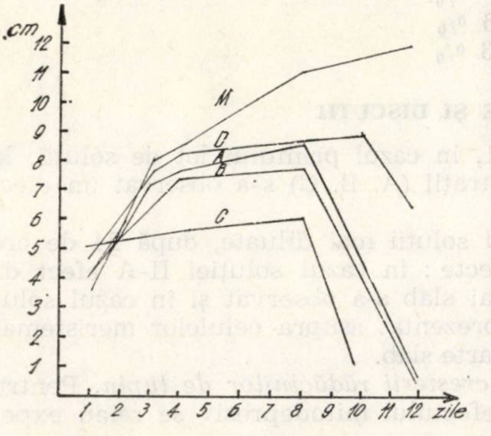


Fig. 2

MATERIAL ȘI TEHNICA DE LUCRU

Studiul a fost efectuat pe celule meristematice de *Allium cepa* L., după indicațiile din literatura de specialitate (2, 3), folosind metoda clasică de fixare a materialului biologic, includerea lui în parafină și colorarea secțiunilor cu hematoxilină ferică. Citirile microscopice au fost efectuate după 3, 6, 12 și 24 de ore.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pentru a observa mai bine transformările care au avut loc sub influența extractului folosit, prezentăm mai întîi microfotografiile procesului normal al mitozei urmărit pe celule meristematice de *Allium cepa* L., folosite ca martor (netratate) (fig. 3—7). Microfotografiile efectuate asupra celulelor meristematice de *Allium cepa* L., tratate cu soluția extractivă obținută din planta studiată prezintă următoarele modificări : în primele 2—3 ore de contact se observă o perturbație a procesului mitotic, caracterizată în prima etapă prin inhibarea formării și funcționării fusului de diviziune, fapt care duce la apariția de pseudometafaze caracterizate prin distribuirea de cromozomi în tot corpul celular (fig. 8—11).

De asemenea am observat că cromatidele rămîn legate între ele prin centromer, manifestînd totuși tendința de a se separa, luînd aspecte diferite în special în forma de schi și de opt. Aceste modificări devin tot mai evidente pe măsură ce concentrația în extract crește în anumite limite. De asemenea, examenul microscopic ne-a mai arătat că în soluția extractivă E_2b, după șase ore, aproape toate mitozele sînt în pseudometafază, din care cauză se observă o aglomerare la lor (fig. 12). După un timp mai îndelungat de acțiune se observă o degenerare a cromozomilor și o picnoză a nucleilor interfazici, fapt care pune în evidență acțiunea toxică.

Privite în ansamblul lor, alterările produse în primele 6—12 ore de contact ne permit să le considerăm de tip colchicinic, cu singura deosebire că procesele mitotice nu mai sînt iterative ca în cazul colchicinei, cînd se obține poliploidie, ci se limitează numai la primul proces mitotic, urmat, după cum am arătat mai sus, de o degenerare a cromozomilor și nucleilor. Acest lucru se explică prin toxicitatea mare a extractului.

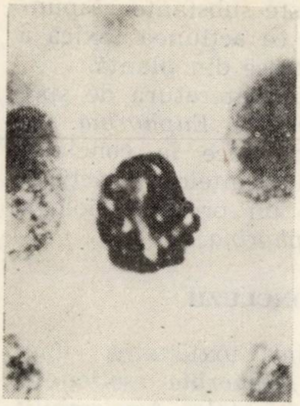


Fig. 3

Fig. 4

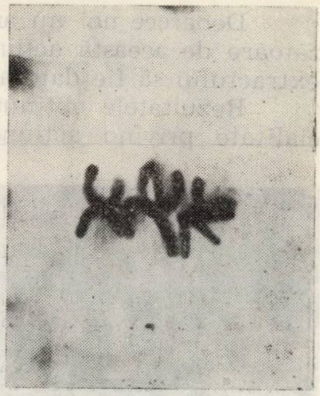


Fig. 5

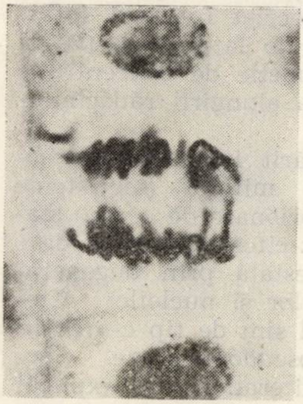


Fig. 6

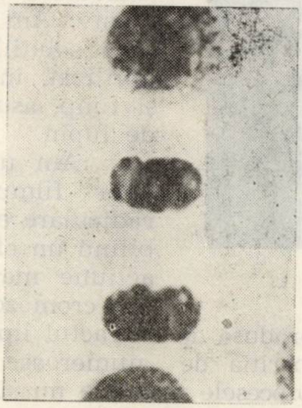


Fig. 7

Fig. 8

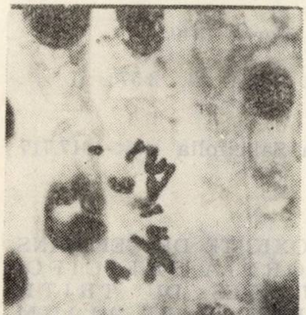


Fig. 9

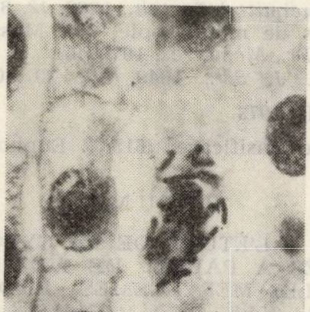


Fig. 10

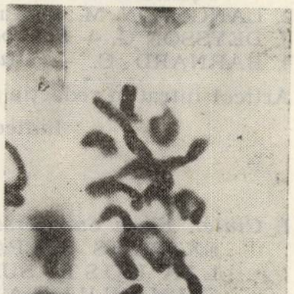


Fig. 11

Deoarece noi nu am reușit să izolăm încă aceste substanțe răspunzătoare de această acțiune mitotică, nu este exclus ca acțiunea toxică a extractului să fie datorată unor substanțe balast extrase din plantă.

Rezultatele obținute de noi confirmă datele din literatura de specialitate privind acțiunea c-mitotică a altor specii de *Euphorbia* (4). Acest fapt duce la concluzia că biosinteza substanțelor cu acțiune c-mitotică este un proces fiziologic al genului *Euphorbia*.

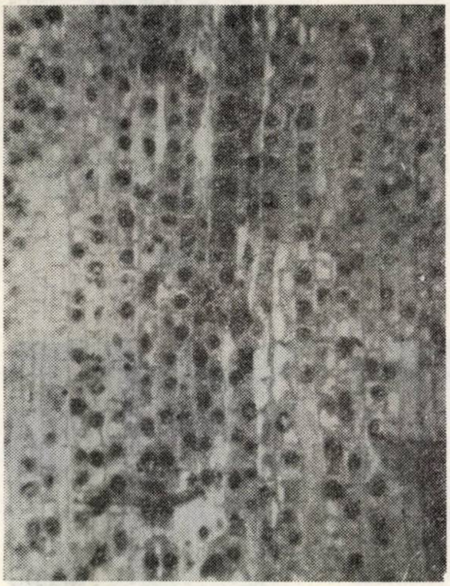


Fig. 12

CONCLUZII

Am studiat toxicitatea unor extracte de *Euphorbia salicifolia* Host pe teste vegetale. Am stabilit că latexul în concentrații mari de 0,1% produce asupra meristemelor radiculare de grîu un efect mitodepresiv. Am precizat totodată influența soluțiilor de latex proaspăt și liofilizat, în funcție de concentrație și timp, asupra alungirii rădăcinilor de lupin.

Am urmărit influența extractelor filmului mitotic (meristeme radiculare embrionare de ceapă) stabilind un efect citostatic urmat de o acțiune manifestată prin degenerarea cromozomilor și nucleilor. Alterările figurilor mitotice produse de extractul lipofil sînt de tip c-mitotic, caracterizîndu-se prin apariția de numeroase pseudometafaze. Spre deosebire de colchicină, procesele mitotice nu sînt iterative fapt explicat de toxicitatea mare a extractului.

BIBLIOGRAFIE

1. CONSTANTINESCU D. GR., CONSTANTINESCU MARG, RETEZEANU M., OȚELEANU R. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1962, *12*, 827.
2. LANGERON M. — Précis de microscopie, Ed. Masson, Paris, 1949.
3. DEYSSON G. — *Soc. bot. Fr.*, *Mémoires*, 1970, 95.
4. BARNARD C. — *Austr. J. Sci.*, 1949, 12, 30 (C. A. 1950, 44, 3 573 i).

Articol intrat în redacție : 1.III.1973

Indice de clasificare : 615.32 Euphorbia Salicifolia host—017.717

RÉSUMÉ

I. Ciulei, Elena Samborschi — L'ÉTUDE DE LA CYTO-TOXICITÉ DE CERTAINS EXTRAITS PRÉPARÉS À PARTIR DE L'EUPHORBIA SALICIFOLIA HOST., SUR LES MÉRYSTÈMES RADICULAIRES DU TRITICUM VULGARE VIL., LUPINUS ALBUS L. ET ALIUM CEPA L.

Dans le but de connaître certaines propriétés biologiques des extraits obtenus à partir de l'*Euphorbia salicifolia Host.* de la flore spontanée on a préparé trois extraits : aqueux, éthériques et alcooliques avec la partie aérienne de cette espèce. L'étude de la cyto-toxicité de ces extraits sur le film mitotique ont mis

en évidence le fait que, les altérations produites au cours des premières 6—12 heures de contact sont du type c-mitotique, avec la seule différence que les procès mitotiques en sont plus intératifs comme dans le cas de la colchicine qui conduit à la polyploïdie, mais se bornent seulement à une dégénérescence des chromosomes et des noyaux.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Ciulei, Elena Samborschi — UNTERSUCHUNG DER ZITOTOXIZITÄT EINIGER AUS EUPHORBIA SALICIFOLIA HOST., PRÄPARIERTER EXTRAKTE AUF DIE WURZEL KEIME VON TRITICUM VULGARE VIL., LUPINUS ALBUS L. UND ALLIUM CEPA L.

Um die biologischen Eigenschaften einiger Extrakte aus der spontanen Flora von *Euphorbia salicifolia Host.* zu bestimmen, präparierte man drei Extrakte : wässerige, ätherische und alkoholische aus dem in der Luft befindlichen Teil dieser Art. Die Untersuchung der Zytotoxizität dieser Extrakte für die Mitose zeigte, dass die in den erste 6—12 Stunden nach dem Kontakt entstandenen Beeinträchtigungen vom c-mitotischen Typ sind, wobei der einzige Unterschied darin besteht, dass die mitotischen Vorgänge sich nicht mehr wiederholen wie beim Colchicin das zu Polyploidie führt, sondern sich auf eine Degeneration der Chromosomen und Kerne beschränkten.

SUMMARY

I. Ciulei, Elena Samborschi — THE STUDY OF THE CYTO-TOXICITY OF EXTRACTS PREPARED FROM EUPHORBIA SALICIFOLIA HOST., ON RADICULAR MERISTEMA OF TRITICUM VULGARE VIL., LUPINUS ALBUS L. AND ALLIUM CEPA L.

For a better knowledge of the biological properties of extracts obtained from *Euphorbia salicifolia Host.* of the spontaneous flora three types of extracts were prepared : aqueous, etheric and alcoholic from the aerial partes of this species. The study of the cyto-toxicity of these extracts on the mytotic cycle have evidenced the fact that the alterations induced in the first 6—12 hours of contact are of the c-mytotis type, with the only diference that the mytosis processes are not repeated, as is the case of colchicine that leads to polyploidy, but are limited to a degeneration of the chromosomes and of the nuclei.

РЕЗЮМЕ

И. Чулей, Е. Саморский — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ НЕКОТОРЫХ ВЫТЯЖЕК, ПРИГОТОВЛЕННЫХ ИЗ EUPHORBIA SALICIFOLIA HOST., НА КОРНЕВЫЕ СИСТЕМЫ TRITICUM VULGARE VIL., LUPINUS ALBUS L. И ALLIUM CEPA L.

Для установления некоторых биологических свойст вытяже полученных из дикорастущих экземпляров *Euphorbia salicifolia Host.*, были приготовены 3 вытяжки: водная, эфирная и спиртовая — из надземной части этого вида растения. Исследование цитотоксичности этих вытяжек — при помощи фильмования митотического процесса, указало что нарушения, вызываемые в течение первых 6—12 часов контакта являются с-митотического типа с единственным различием в том, что митотические процессы уже не повторяются как это наблюдается в отношении колхицина, которые обусловливают полихлоридию, а ограничиваются только дегенерацией хромозомов и ядер.

REFERAT

ACŢIUNEA ALCALOIDULUI STAHIDRINA ASUPRA SISTEMULUI DE COAGULARE A SÎNGELUI. DEISTVIE ALKALOIDA STAHIDRINA NA SVERTÎVAIUMUSCIYIU SISTEMU K KROVÎ. **M. M. Mansurov.** Farmakologhiya i toksikologhiya, 1972, 6, 715

Alcaloidul stahidrina a fost izolat din rădăcinile de caper *(Capparis spinosa L.* din familia Capparidaceae). Conţinutul acestuia în rădăcinile plantei este de 1,2—1,5%. Formula chimică a alcaloidului studiat este $C_7H_{13}O_2N$. Stahidrina se prezintă suf forma unei substanţe cristaline, albe, uşor solubile în apă. Are temperatura de topire la 228—230°. Experienţele au fost făcute pe 47 de cîini, 17 iepuri şi 100 de şobolani albi. Clorhidratul de stahidrină a fost administrat *per os* sau injectat intravenos sau subcutanat în doză de 1—30 mg/kilocorp.

S-a constatat că, indiferent de calea de administrare, preparatul în cauză măreşte coagulabilitatea sîngelui. De asemenea, intensifică procesul de agregare, precum şi adezivitatea trombocitelor, exercită o acţiune de scurtare a timpului de coagulare şi reduce cantitatea de sînge pierdut prin sîngerare.

B. Ivaşcu

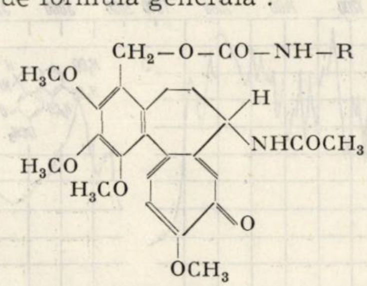
Analiza spectrală în infraroșu a carbamaților 1-hidroximetilcolchicinei N-substituiți cu radicali alchilici

E. Cionga, Victoria Ursu-Kenyereș, I. Ursu-Kenyereș, Ileana Chiriță

REZUMAT *S-au efectuat spectrele în IR ale unor derivați uretanici ai colchicinei, care au fost caracterizați prin analiza elementară și prin determinarea greutăților lor moleculare. Toți compușii studiați: etil-, propil-, butil-, alil-, și ciclohexil-uretanul 1-hidroximetil-colchicinei au corespuns în ceea ce privește analiza elementară, iar greutățile lor moleculare determinate au fost în limitele erorilor experimentale. Studiul spectrelor în IR a compușilor amintiți confirmă structurile presupuse pentru compușii care rezultă în urma procesului de sinteză.*

Colchicinum
Citostatic

După cum se știe colchicina, alcaloid cu structură benzociclopheptanotropolonică, este folosită de mult timp în tratamentul gutei artritice, datorită acțiunii ei tipice antiinflamatoare și antipiretice. Cercetări ulterioare (1) au evidențiat însă o nouă proprietate deosebit de însemnată a acestei substanțe și anume activitatea ei antimitotică, atît în regnul vegetal, cît și în cel animal, alcaloidul avînd capacitatea de a opri mitoza în stadiul de metafază. Această proprietate a constituit punctul de plecare a numeroase cercetări cu scopul de a obține derivați ai colchicinei înzestrați cu activitate antimitotică de tip colchicinic, dar care să posede o toxicitate mult mai redusă. În acest sens, cercetările noastre s-au axat pe încercarea de a sintetiza o nouă clasă de derivați, carbamați ai 1-hidroximetilcolchicinei, de formulă generală :



unde *R* poate fi : etil, propil, butil, alil, ciclohexil.

Produșii au fost preparați prin reacția 1-hidroximetilcolchicinei cu un izocianat alchilic, în soluție cloroformică, în prezență de trietilamină drept catalizator (2).

Identitatea lor a fost verificată cu ajutorul analizei elementare cantitative (C, H, N) şi prin determinarea greutăţilor lor moleculare folosind metoda Rast ; rezultatele obţinute au corespuns cu valorile teoretice şi sînt redate în tabelul I. De asemenea, s-au efectuat şi spectrele în infraroşu ale acestor derivaţi, studiul acestora făcînd obiectul lucrării de

Tabelul I

Nr. crt.	R	Formula brută şi gr. moleculară	P.t. (solvent)	Rdt %	C% Calculat	C% Găsit	H% Calcu-lat	H% Găsit	N% Calcu-lat	N% Găsit
I	$-C_2H_5$	$C_{26}H_{32}N_2O_8$ (500,54)	220° (EtOAc)	44	62,38	62,28	6,44	6,40	5,59	5,63
II	$-nC_3H_7$	$C_{27}H_{34}N_2O_8$ (514,56)	265° (EtOAc+ $CHCl_3$)	91	63,02	63,15	6,66	6,71	5,45	5,32
III	$-nC_4H_9$	$C_{28}H_{36}N_2O_8$ (528,59)	254−5° (EtOAc+) ($CHCl_3$)	97	63,61	63,50	6,86	6,81	5,30	5,15
IV	$-CH_2CH=$ $=H_2C$	$C_{27}H_{32}N_2O_8$ (512,55)	255−6° (idem)	85	63,27	63,35	6,29	6,32	5,45	5,38
V	$-C_6H_{11}$ (ciclo)	$C_{30}H_{38}N_2O_8$ (554,63)	270° (idem)	70	64,96	64,83	6,91	6,78	5,05	4,95

faţă. Spectrele în infraroşu ale tuturor probelor au fost înregistrate la un spectrofotometru U.R. 10 în domeniul spectral de la 650 la 3 600 cm^{-1}. Înregistrările au fost efectuate în stare solidă, folosind tehnica pastilării în bromură de potasiu.

Pentru identificarea benzilor caracteristice colchicinei ne-am bazat pe lucrările lui Scott şi Tarbell (3) şi Cross şi colab (4). În ceea ce priveşte grefarea grupărilor uretanice ne-am bazat pe lucrările anterioare (5, 6), iar radicalii respectivi au fost identificaţi conform indicaţiilor generale (7, 8).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Scopul urmărit a fost dovedirea grefării grupurilor uretanice şi a radicalilor *R* în poziţia 1 pe nucleul benzenic al colchicinei. Pentru aceasta s-a făcut un studiu comparativ al spectrului în infraroşu al col-

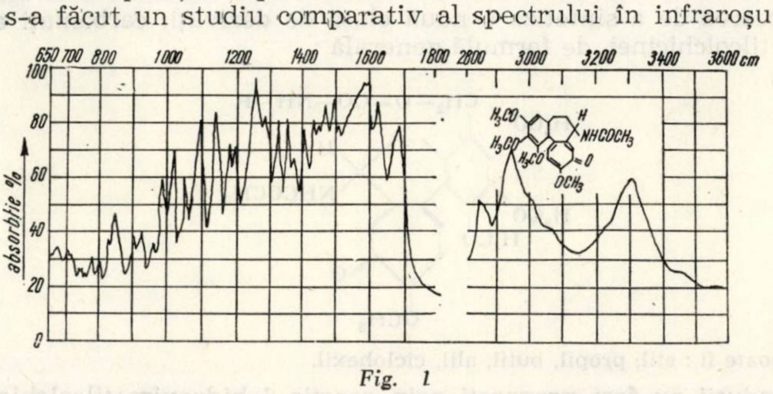


Fig. 1

chicinei Merck (fig. 1) cu acela al derivatului 1-hidroximetilcolchicină, produs intermediar în sintezele noastre şi cu acelea ale derivaţilor uretanici sintetizaţi (fig. 2 şi 3—7).

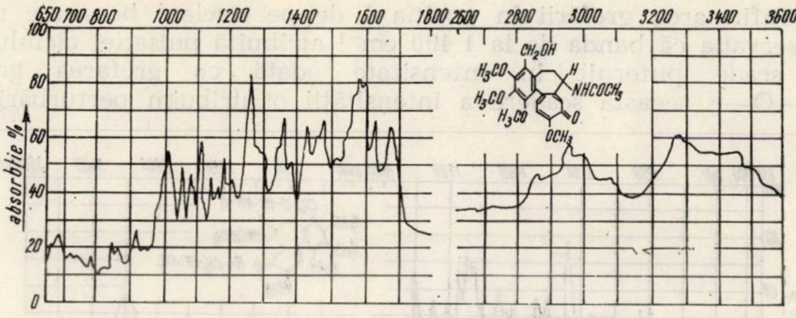


Fig. 2

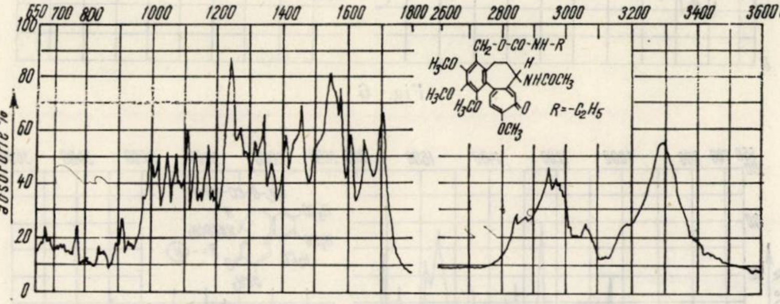


Fig. 3

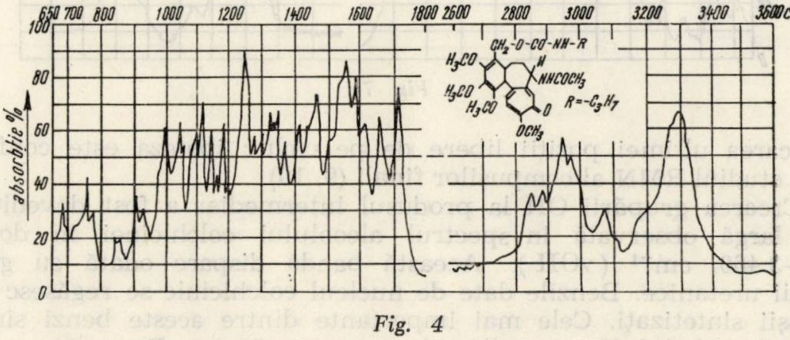


Fig. 4

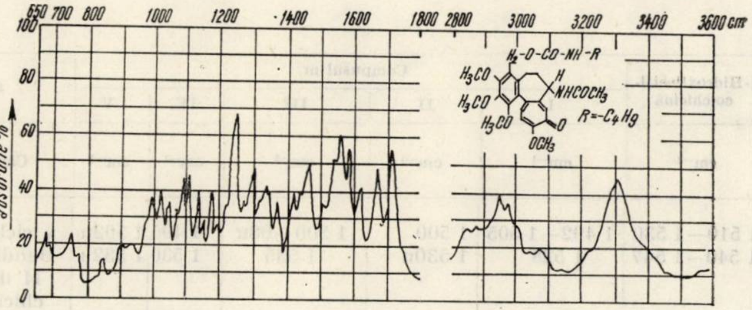


Fig. 5

Confirmarea grefării în poziția I de pe nucleul benzenic rezultă din observația că banda de la 1 490 cm^{-1} atribuită pulsației ciclului aromatic scade puternic în intensitate odată cu grefarea grupării $—CH_2—O—$; această scădere a intensității o atribuim perturbării date

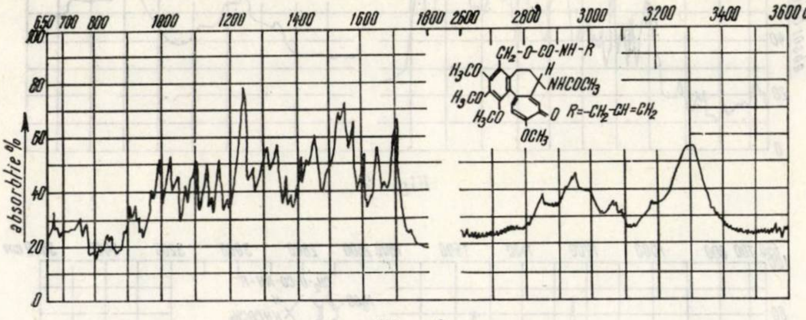


Fig. 6

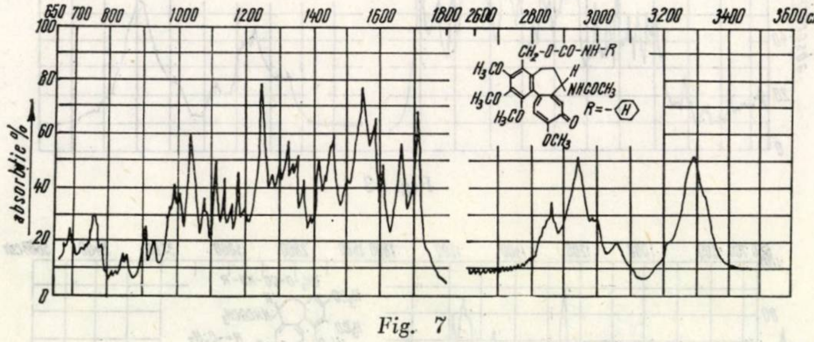


Fig. 7

de blocarea ultimei poziții libere de pe ciclu; ipoteza este confirmată și prin studiul RMN al compușilor finali (9, 10).

Crearea grupării OH la produsul intermediar a fost dovedită prin banda largă observată în spectrul alcoolului colchicinei în domeniul 3 320—3 460 cm^{-1} (νOH). Această bandă dispare odată cu grefarea grupării uretanice. Benzile date de nucleul colchicinic se regăsesc în toți compușii sintetizați. Cele mai importante dintre aceste benzi sînt prezentate în tabelul II, cu atribuțiile corespunzătoare. Prezența grupărilor

Tabelul II

Colchicină	1-Hidroximetil-colchicină	Compusul nr. I	II	III	IV	V	Atribuții
cm^{-1}	cm^{-1}	cm^{-1}	cm^{-1}	cm^{-1}	cm^{-1}	cm^{-1}	Ciclu aromatic
1 490	1 510 – 1 530	1 492 – 1 505	1 500	1 500 – 08u	1 495	1 502u	ν ciclu aromatic
1 540u	1 540 – 1 547	1 528	1 530u	1 535	1 530	1 532u	Bandă amidă II din colchicină
1 558u	1 553 – 1 565	1 545	1 540 – 60	1 555	1 540	1 550	Idem
—	3 320 – 3 460	—	—	—	—	—	ν OH alcoolic

uretanice a fost dovedită prin apariția benzilor caracteristice, cît și prin intensificarea absorbției unor benzi existente în colchicină și datorate prezenței în aceasta a grupei amidice (tabelul III).

Astfel, banda de la 3 270 cm^{-1} atribuită vibrației de valență NH amidic, apare atît la colchicină și la alcoolul ei, cît și la compușii de

Tabelul III

Compusul nr.										Atribuții
I		II		III		IV		V		
cm^{-1}	I	cm^{-1}	I	cm^{-1}	I	cm^{-1}	I	cm^{-1}	I	
1 545	f.i.	1540–60	f.i.	1 555	f.i.	1 540	f.i.	1 550	f.i.	Bandă amidă II
1 702	i.	1708	i.	1 712	i.	1 700	i.	1 708	i.	Bandă amidă I
3235–3320	m.	3264	m.	3255–3335	m.	3230–3320	m.	3240–3330	m.	ν NH asociat

Legendă : f.i. = foarte intens
i. = intens
m. = mediu

tip uretanic, fără modificări esențiale ale aspectului, cu diferența că la compușii uretanici intensitatea este crescută față de compușii de bază. De asemenea, benzile din jurul valorilor de 1 540 și 1 558 cm^{-1} (banda amidă II) se regăsesc și la compușii uretanici, dar absorbția din jurul valorii de 1 560 cm^{-1} este mult mai intensă, ceea ce denotă suprapunerea benzii amidă II din uretan peste absorbția dată de gruparea amidică din colchicină.

Datorită numărului mare de benzi din spectrele în infraroșu ale compușilor studiați, cît și valorile analitice foarte scăzute ale benzilor amidă III, IV, V și VI, în cazul de față nu li s-a putut da acestor benzi o atribuire certă. Este de remarcat situarea absorbției din jur de 1 700 cm^{-1} atribuită benzii amidă I din uretan, ca fiind totodată și cea mai sigură dovadă a prezenței acestei grupări.

Pentru regăsirea vibrațiilor caracteristice radicalilor etil, propil, butil s-a ținut cont de faptul că, în colchicină, gruparea CH_3 este legată de nucleu printr-o punte eterică. Prezența acestei punți provoacă o deplasare a benzii caracteristice vibrației de valență CH_3 sim., care, în general, apare în jur de 2 870 cm^{-1}, către frecvențe mai coborîte (2 845 cm^{-1} la colchicină). Această deplasare este accentuată la introducerea grupării alcool, cît și la uretani, frecvențele coborînd chiar sub 2 840 cm^{-1}. Această poziție a benzii de absorbție a grupelor CH_3 eterice de pe nucleul colchicinei ușurează decelarea grupărilor CH_3 de la capătul catenei alifatice din radicalii grefați, care prezintă o absorbție la 2 870 cm^{-1} în cazul grupării etil, 2 875 cm^{-1}, pentru propil și 2 865—2 885 cm^{-1} în cazul radicalului butil. Vibrația de valență CH asimetric din gruparea CH_3 se găsește la : 2 968 cm^{-1} la etil, 2 965 cm^{-1} la propil și 2 967 cm^{-1} la butil.

În cazul radicalului alil, prezența acestuia nu poate fi controlată prin benzile caracteristice, deoarece ele se suprapun peste cele date de grupările asemănătoare din structura colchicinei. Dovada existenței este doar indirectă, avînd în vedere că gruparea uretanică apare și aici, ca și în celelalte cazuri. În plus, analiza elementară confirmă structura produsului.

Radicalul ciclohexil este identificat în mod cert prin trei benzi caracteristice : cea de la 2 940 cm^{-1} (νCH asim. din CH_2), cea de la 2 858 cm^{-1} (νCH sim. din CH_2) și cea de la 1 038 cm^{-1} (deformația ciclului saturat).

CONCLUZII

Din studierea spectrelor în infraroșu ale colchicinei și derivaților acesteia de tip uretanic și din corelarea acestora cu analiza elementară se desprind următoarele concluzii :

1. Spectrele în infraroșu confirmă prezența în structura compușilor studiați a scheletului triciclic nealterat al colchicinei, cu grupările metoxil, cetonă tropolonică și acetamidă grefate pe acest schelet.
2. S-a dovedit prezența grupării uretanice grefate în poziția 1 pe nucleul benzenic al colchicinei.
3. S-a stabilit prezența radicalilor etil, propil, butil, alil și ciclohexil legați de gruparea uretanică.

Lucrarea efectuată în cadrul Laboratorului de chimie farmaceutică. Facultatea de farmacie, București.

BIBLIOGRAFIE

1. EIGSTI J. O., P. DUSTIN JR. — Colchicine in Agriculture, Medicine, Biology and Chemistry, Jowa, S.U.A., 1955.
2. CIONGA E., ILEANA CHIRIȚĂ — Brevet R.S.R., nr. 67 262 (1971).
3. SCOTT G. P., TARBELL D. J. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, *72*, 240—243.
4. CROSS A. D., HRBEK J. J., KAUL J. L., SANTAVY F. — Beiträge zur Biochemie und Physiologie von Naturstoffen. Ed. Fischer, Jena, 1965.
5. BERECHET ANA, VICTORIA KENYEREȘ-URSU, KENYEREȘ-URSU I. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, 5, 285.
6. BERECHET ANA, KENYEREȘ-URSU I., VICTORIA KENYEREȘ-URSU — *Farmacia (Buc.)*, 1970, 5, 297.
7. BELLAMY L. J. — The Infra-Red Spectra of Complex Molecules. Ed. Willey and Sons, New York, 1966.
8. KAKANISHI KOJI — Infrared Adsorption Spectroscopy. Ed. Holden-Day, San Francisco, 1962.
9. SILVESTEIN R. M. — Spectrometric Identification of Organic Compounds. Ed. Willey and Sons, New York, Londra, Sydney, 1968.
10. DELALOFF V., RATHLE P. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1965, 1 621.

Articol intrat în redacție la 11.X.1972.

Indicele de clasificare : 615.716.3—017.717

RÉSUMÉ

E. Cionga, Victoria Ursu-Kenyeres, I. Ursu-Kenyeres, Ileana Chiriță — L'ANALYSE SPECTRALE EN INFRA-ROUGE DES CARBAMATES 1-HYDROXY-MÉTHYL-COLCHICINE N-SUBSTITUÉS AVEC DES RADICAUX ALKYLIQUES

On a effectué les spectres en IR de quelques dérivés uréthaniques de la colchicine, qui ont été caractérisés par l'analyse élémentaire et par la détermination de leurs poids moléculaires. Tous les composés étudiés : éthyle-, propyle-, butyle-,

alyle- et cyclohéxyle-uréthane 1-hydroxyméthyle-colchicine ont correspondu en ce qui concerne l'analyse élémentaire, et leurs poids moléculaires déterminés ont été situés dans les limites des erreurs expérimentales. L'étude des spectres en IR des composés mentionnés confirment les structures supposées pour les composés qui résultent du procès de synthèse.

ZUSAMMENFASSUNG

E. Cionga, Victoria Ursu-Kenyeres, I. Ursu-Kenyeres, Ileana Chiriță — SPEKTRALANALYSE DER N-SUBSTITUIERTEN CARBAMIDE 1-HYDROXIMETHYL-COLCHICINDERIVATE MIT ALKYLRADIKALEN IN INFRAROT

Man untersuchte die Infrarotspektren einiger Urethanderivate des Colchicins die vorher durch elementare Analysen und Bestimmung ihres Molekulargewichtes gekennzeichnet wurden. Alle untersuchten Verbindungen wie Äthyl-, Propyl-Butyl-, Alyl- und Zyklohexyl-Urethan 1-hidroxymethyl-colchicin entsprachen hinsichtlich der Elementaranalyse und die bestimmten Molekulargewichte schwankten innerhalb der Grenzen des experimentellen Streuung. Die Untersuchung der Infrarotspektren bei den erwähnten Verbindungen bestätigt die angenommenen Strukturen für Produkte die bei einem synthetischen Vorgang entstehen.

SUMMARY

E. Cionga, Victoria Ursu-Kenyeres, I. Ursu-Kenyeres, Ileana Chiriță — INFRA-RED SPECTRAL ANALYSIS OF 1-HYDROXI-METHYL-COLCHICINE CARBAMATES, N-SUBSTITUTED WITH ALKYL RADICALS

Infra-red spectra were determined, of urethane derivatives of colchicine that have been previously characterized by elemental analysis and by the evaluation of their molecular weights. All the compounds investigated : ethyl-, propyl-, buthyl-, alyl-, and cyclo-hexil-urethane of 1-hydroximethyl-colchicine corresponded with regard to the elemental analysis and their molecular weights were within the limits of experimental errors. The study of the infra-red spectra of the above-mentioned compounds confirmed the structures supposed to be those of preparations resulting from the synthesis processes.

РЕЗЮМЕ

Е. Чонга, Виктория Урсу-Кениереш, И. Урсу-Кениереш, Иляна Кирицэ — СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ В ИНФРАКРАСНЫХ ЛУЧАХ 1-ГИДРОКСИМЕТИЛ КАРБОНАТОВ КОЛХИЦИНА И-ЗАМЕЩЕННЫХ В АЛКИЛОВЫМИ РАДИКАЛАМИ

В инфракрасных лучах исследовались спектры некоторых уретановых производных колхицина, особенности которых устанавливались при помощи элементарного анализа и при помощи определения их молекулярного веса. Все исследованные производные: этил-, пропил-, бутил-, алил- и циклохексил уретана 1-гидроксиметилколхицина оказались соответствующими с точки зрения элементарного анализа, а установленный их молекулярный вес был в пределах экспериментальных ошибок. Исследование всех этих производных в инфракрасных лучах подтвердил предполагавшуюся в этих производных структуру на основании процессов синтеза.

RECENZIE

Colecția : MOLECULAR BIOLOGY, BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS *
vol. 10 — CHEMISTRY OF FUNGICIDAL ACTION
(CHIMIA ACȚIUNII FUNGICIDELOR)

R. J. Luckens

136 pagini, 8 figuri, Ed. Springer, Berlin-Heidelberg-New York

În cadrul colecției „Molecular Biology, Biochemistry and Biophysics" a apărut cel de al 10-lea volum, intitulat Chimia acțiunii fungicidelor. În prezent, fungicidele joacă un rol esențial în agricultură, în producția industrială și în păstrarea pe timp îndelungat a produselor manufacturate.

Dintre fungicele cunoscute circa 200 sînt considerate patogene pentru plante, iar dintre acestea mai puțin de o duzină provoacă pierderi însemnate, în agricultură. Creșterea populației globului impune o creștere apreciabilă a producției agricole.

După o scurtă introducere privind pagubele însemnate provocate de diversele mucegaiuri plantelor agricole și importanța problemei, se insistă asupra acțiunii fungitoxice, caracterizată prin inhibarea creșterii, a germinației sporilor, a respirației și a sporulației. Fungitoxicitatea este interpretată prin curba dozărăspuns și indicele de toxicitate. Se arată modul de aplicare a substanțelor fungicide prin dispersarea sub formă de vapori, lichide și particule pe suprafața plantei tratate, ținîndu-se totodată seamă de factorii de retenție, de persistență chimică și fizică, precum și de factorii de formulare a preparatelor utilizate.

Mai departe, autorul arată modul în care fungicidele pot ajunge, prin preparatele utilizate, la locurile de acțiune a mucegaiurilor. În ceea ce privește acțiunea acestor substanțe toxice se arată modul în care afectează respirația, glicoliza, fenomenele de oxidoreducere, precum și sinteza de acizi nucleici și proteine. Fungicidele acționează asupra constituenților celulari prin mai multe reacții. Unele acționează asupra elementelor componente ale celulei (membrana celulară, nucleul, ribozomii și mitocondriile), distrugînd structurile existente și împiedicînd sintezele celulare, iar altele asupra funcțiilor celulare (procese de oxidoreducere, substituiri secundare), inhibînd activitatea enzimelor și denaturînd sinteza proteinelor. În timp ce unele fungicide inhibă activitatea enzimelor, altele le-o măresc și totodată le denaturează activitatea.

În continuare se insistă asupra relațiilor între structura și activitatea fungicidelor în legătură cu ionii metalici, sulf, tiocarbamați, chinone, fungicide cu structură eterociclică și alții. Pe de altă parte se arată și acțiunea mucegaiului asupra fungicidelor, în sensul că ele pot să depoziteze toxicul sau să-l convertească, anihilîndu-i acțiunea.

Fiecare dintre cele 8 capitole ale publicației cuprinde și concluziile respective. Un apendice cuprinde denumirea fungicidelor uzuale, arătîndu-se acțiunea lor, precum și formulele lor chimice și structurale. Pentru redactarea monografiei autorul se servește de o foarte bogată bibliografie și încheie cu un indice de subiecte.

Cartea poate servi cercetătorilor care se ocupă cu problemele de fitofarmacie, de biologie și de unele aspecte agricole.

I. Popa, Paris St. Paris

* Această lucrare se găsește în biblioteca U.S.S.M.

Forme farmaceutice de uz extern cu un produs extractiv din turba de Stobor

II. Unguente și pensulații.

A. Rub-Saidac, V. Filipaș, C. Polinicceanu, O. Bugnariu, E. Bergner
Catedra de tehnică farmaceutică I.M.F. Cluj

REZUMAT *S-a elaborat și s-a urmărit comportarea în timp a proprietăților unei game variate de preparate dermice cu stoborină (extract din turbă de Stobor) :*

- *unguente hidrofile,*
- *unguente lipofile,*
- *unguente emulgatoare mixte,*
- *unguente peliculogene,*

- *pensulații.*
- *turbă*
- *unguente*

Cele 13 unguente și 5 pensulații au fost testate microbiologic prin metoda difuzimetrică pe plăci de agar însămînțate cu 4 tulpini de germeni : b. coli, b. proteu, b. piocianic și stafilococ aureu. Cele mai bune rezultate, sub acest aspect, le-au prezentat unguentele emulgatoare mixte, cu o zonă de inhibiție de 1,3 ; 2,0 ; 1,9 și respectiv 1,8 cm, la o concentrație de 20% stoborină (tabelul V), precum și unguentele peliculogene hidrofile, care se detașează net de cele lipofile (tabelul VI), urmate de pensulația V pe bază de hidrogel de bentonită și de pectină (tabelul VII). Reiese clar că excipientul în care este dispersată stoborina joacă un rol important, atît în ceea ce privește activitatea antimicrobiană, cît și în privința calităților structural-reologice ale dermopreparatelor.

Toate preparatele care au corespuns sub aspect bacteriologic au fost supuse unui minuțios studiu al proprietăților lor fizicoreologice. Prin determinări extensometrice și penetrometrice s-au urmărit, la anumite intervale de timp, viscozitatea de structură și de echilibru, tixotropia și capacitatea de întindere a unguentelor. Alura curbelor de extensometrie, penetrație și tixotropie demonstrează că, dintre toate, unguentul emulgator mixt VI și unguentul peliculogen E au o bună capacitate de întindere, o bună structură de gel, care după încetarea forței de forfecare se restructurează stabil după 24 și respectiv 72 de ore și deci posedă calitățile pe care trebuie să le aibă atît la întrebuințare, cît și la conservare.

Într-o lucrare anterioară (1) s-a întreprins un prim studiu asupra obținerii unui produs extractiv din turba de Stobor, precum și asupra activității lui antimicrobiene și a proprietăților fizico-chimice ; cu acest produs s-au preparat unele forme farmaceutice, ca unguente și ovule.

În lucrarea de față, care reprezintă o continuare și o lărgire a studiului acestei probleme, s-a insistat asupra elaborării unei game mai variate și mai largi de forme farmaceutice de uz extern cu conținut de „stoborină".

I. Continuînd primele încercări s-au elaborat următoarele tipuri de preparate dermice pentru aplicare cutanată : unguente hidrofile, lipofile și emulgatoare mixte ; unguente peliculogene ; pensulații.

Formulele de preparare ale acestora pot fi urmărite în tabelele I, II și III.

Tabelul I

Unguente hidrofile, lipofile și emulgatoare mixte

Componente	Unguent hidrofil I	Unguent hidrofil II	Unguent lipofil III	Unguent emulgator mixt IV	Unguent emulgator mixt V	Unguent emulgator mixt VI
1. PEG 6000	18,45	16,40		5	4	
2. PEG 300	22,05	19,20		7	6	
3. PEG 200	19,80	17,60				
4. Propilenglicol	9,00	8,00	10	5	5	
5. Lanolină			5	30	28	7
6. Vaselină				15	13	13
7. Alcool cetilic			5	5	4	20
8. Ceară			5			2
9. Stearină			5			
10. Cetaceu			10			
11. Ulei de ricin			40			
12. Ulei de parafină						13
13. Span 40	0,90	0,80				
14. Tween 60				5	4	7
15. Soluție de lactat de sodiu	19,80	20				
16. Apă				8	6	18
17. Stoborină	10	20	20	20	30	20
TOTAL	100	100	100	100	100	100

a) *Determinarea activității antimicrobiene a preparatelor*. Toate preparatele care au corespuns din punctul de vedere al calităților fizico-reologice au fost supuse unui control bacteriologic. S-a folosit metoda difuzimetrică pe plăci de agar însămînțate cu 4 tulpini diferite de ger-

meni: bac. coli, bac. proteu, bac. piocianic și stafilococ aureu. Rezultatele obținute în cazul unguentelor hidrofile, lipofile și emulgatoare mixte (consemnate în tabelul I) sînt expuse în tabelul IV.

Tabelul II

Unguente peliculogene

Componente	A	A_1	B	C	D	E	F
Metilceluloză gel 5%	30	27,50	10				
Bentonită gel 15%	32,50	30	40	35			
Alcool polivinilic gel 10%			20				
Pectină gel 3%				28			
Gelatină			2				
Glicerol			4				
Trietanolamină						2	
Propilenglicol				4			
Sol. Fenosept 2‰	0,50	0,50	0,50			0,40	
Parafină					7		0,50
Ceară albă	1	1			7		2
Acid stearic					4	7,50	
Alcool cetilic						7,50	20
Vaselină	5	6		7	35	14,50	20
Lanolină	5	8		2		7,50	8
Ulei de parafină	5			4	20		15
Vinilbutileter					7		
Silicon						20	
Tween 60							5
Tween 80	1	2					
Laurilsulfat de sodiu						0,80	
Apă			3,50			19,80	9,50
Stoborină	20	25	20	20	20	20	20

Din tabelul IV se constată că unguentul lipofil III nu prezintă nici un fel de activitate antimicrobiană. Unguentele hidrofile I și II prezintă o activitate medie, apreciabilă doar la concentrația de 20% stoborină. Cele mai bune rezultate le-au prezentat unguentele emul-

Tabelul III

Pensulații

Componente	I	II	III	IV	V
Trietanolamină	2	2			
Glicerol	10	10		10	
Propilenglicol	14		10	15	
Alcool etilic	30	10			
PEG 400			14	20	
Apă	24	24	24		26
Metilceluloză gel 5%				5	
Alcool polivinilic gel 10%				5	
Pectină gel 3%				5	18
Bentonită gel 15%				20	36
Ulei de parafină		20	20		
Lanolină			2		
Alcool cetilic			6		
Acid stearic		8			
Teepol LX		2			
Laurisulfat de sodiu			4		
Tween 80		4	4		
Stoborină	20	20	20	20	20

Tabelul IV

Activitatea microbiologică a unguentelor hidrofile, lipofile și emulgatoare mixte

Proba	Conținut în stoborină %	Zona de inhibiție (cm)			
		B. coli	B. proteu	B. piocianic	Stafilococ aureu
Ung. hidrofilic I	10	0,6	0,7	0,5	0,8
Ung. hidrofilic II	20	1,4	1,4	1,4	1,5
Ung. lipofil III	20	—	—	—	—
Ung. emulgator mixt IV	20	1,5	1,4	1,3	1,6
Ung. emulgator mixt V	30	2,1	2,1	1,6	1,9
Ung. emulgator mixt VI	20	1,3	2,0	1,9	1,8

gatoare mixte, care corespund cel mai bine și din punct de vedere reologic și al aplicării cutanate. Se remarcă faptul că activitatea antimicrobiană crește cu concentrația în stoborină, însă în cazul unguentului emulgator mixt VI, datorită compoziției bine alese, s-au obținut rezultate aproape similare cu ale unui unguent cu 30% stoborină (V).

Stoborina fiind un produs extractiv cu o compoziție foarte complexă cu multe elemente anorganice polare, cu un pH pronunțat acid, ridică greutăți la dispersarea ei omogenă în diversele baze de unguent. Cu unele dintre acestea, în special cu gelul de metilceluloză, s-a dovedit a fi incompatibilă, provocînd o destructurare a gelului. În schimb, cu alte hidrogeluri, ca gel de bentonită și alcool polivinilic, se obțin dispersii omogene, uniforme, motiv pentru care s-au executat determinări microbiologice cu acestea, consemnate în tabelul V.

Tabelul V

Activitatea antimicrobiană a dispersiilor de stoborină în hidrogeluri unitare

Nr. crt.	Proba	Conținut în stoborină %	Zona de inhibiție (cm)			
			B. coli	B. proteu	B. piocianic	Stafilococ aureu
1	Hidrogel metilceluloză 5 %	10	0,9	0,9	0,7	0,9
2	Hidrogel alc. polivinilic 10 %	10	1,0	1,2	0,7	1,1
3	Hidrogel alc. polivinilic 10 %	20	1,8	1,4	1,3	1,3
4	Hidrogel bentonită 15 %	10	1,1	1,2	1,1	0,9
5	Hidrogel bentonită 15 %	20	1,2	1,8	1,3	1,3
6	*Hidrogel bentonită 2 %	10	0,9	1,0	—	0,9
7	Hidrogel bentonită 2 %	20	1,8	1,4	1,8	1,6

* Hidrogelul de bentonită 2 % după formula Cox și Goedrich se obține din monostearat de glicerol 10, glicerol 25, bentonită 2, sol. fenosept 2‰, 0,5 și apă *ad* 100 g.

Din tabelul V se remarcă slaba activitate antimicrobiană a dispersiei de stoborină în hidrogel de metilceluloză, ceea ce concordă cu cele menționate anterior, adică cu incompatibilitatea celor două componente. O activitate satisfăcătoare prezintă dispersiile în hidrogelul de alcool polivinilic și bentonită, la concentrația de 20% stoborină. Deși, din punctul de vedere al activității antimicrobiene, rezultatele sînt bune și în același timp apropiate între ele, la concentrația de 20% stoborină, datorită faptului că la aplicarea cutanată nu prezintă calitățile unui film continuu, s-a trecut în continuare la elaborarea unor unguente peliculogene (consemnate în tabelul II) a căror activitate antimicrobiană se poate urmări în tabelul VI.

Se remarcă în mod semnificativ o diferență netă în activitatea antimicrobiană a peliculelor hidrofile A_1, A_2, B și C față de lipsa sau slaba activitate a peliculelor lipofile D, E și F, concordantă de altfel cu observațiile experimentale anterioare obținute cu unguentele din prima categorie (tabelul I și IV).

Este de semnalat un aspect neîntîlnit încă în experimentările anterioare și anume acela că peliculele lipofile E și F prezintă o zonă de

inhibiție apreciabilă, respectiv 2 și 1,4 cm față de stafilococ, un germen destul de rezistent în condițiile de mediu.

Dintre pensulațiile elaborate, cele mai corespunzătoare sub raportul omogenității, consistenței și fluidității au fost controlate microbiologic (I, II și III).

Tabelul VI

Activitatea antimicrobiană a unguentelor peliculogene

Nr. crt.	Conținutul probei	Conținut în stoborină %	Zone de inhibiție (cm)			
			B. coli	B. Proteu	P. Piocianic	Stafilococ aureu
1	Unguentul A_1	20	1,3	1,6	1,4	1,9
2	Unguentul A_2	25	1,3	1,3	1,2	1,7
3	Unguentul B	20	1,2	1,8	1,8	1,6
4	Unguentul C	20	0,9	1,4	1,5	1,2
5	Unguentul D	20	—	1,0	—	—
6	Unguentul E	20	—	—	—	2,0
7	Unguentul F	20	—	—	—	1,4

Tabelul VII

Controlul bacteriologic al pensulațiilor cu stoborină

Nr. crt.	Proba	Conc. în stoborină	Zona de inhibiție (cm)			
			B. coli	B. Proteu	B. piocianic	Stafilococ aureu
1	Pensulația I	20	—	0,7	—	0,8
2	Pensulația II	20	1,9	1,9	1,4	1,9
3	Pensulația V	20	1,5	1,6	2,0	2,0

Din tabelul VII reiese că excipientul în care este dispersată stoborina joacă un rol important, în sensul că dacă aceasta este capabilă să asigure o dispersie omogenă și stabilă, asigură în același timp o activitate microbiologică apreciabilă și constantă. Cea mai corespunzătoare dintre pensulații, atît din punctul de vedere al calităților de dispersare, cît și microbiologic, a fost pensulația nr. 5 pe bază de hidrogel de bentonită și de pectină.

b) *Determinări fizico-reologice*. Toate preparatele care au corespuns cel mai bine sub aspect bacteriologic au fost urmărite asupra caracterelor macroscopice și li s-au determinat pH-ul și unele proprietăți reologice. Toate aceste determinări executate asupra formelor farmaceutice proaspăt preparate și la anumite intervale de timp au contribuit la aprecierea calităților fizice, reologic-structurale, atît în scopul obținerii celor mai adecvate baze de dispersie și respectiv a potențării activității microbiologice, cît și al stabilității lor în timp.

Din punctul de vedere al calităților macroscopice s-a dovedit, cu ocazia controlului microbiologic, că preparatele cu cea mai bună omogenitate au prezentat cele mai apreciabile proprietăți antimicrobiene, menținîndu-se și în timp. Astfel, se evidențiază unguentul emulgator mixt VI, unguentul peliculogen B și pensulația V.

În ceea ce privește pH-ul preparatelor cu aplicație cutanată, datorită conținutului de stoborină acidă (pH 1,2—1,3), toate au reacție

acidă. Determinările s-au făcut cu ionometrul M.V. 84, pe probe de unguent de cîte 1 g dispersate în 20 g apă și pe probe de pensulații de cîte 1 g diluate cu 20 g apă. În general, unguentele s-au situat la valori ale pH cuprinse între 1,4 și 1,9 și respectiv 2,5—2,75 la cele cu conținut de lactat de sodiu, iar la pensulații, între 1,6 și 1,95. Rămîne să se studieze în continuare ajustarea la un pH mai convenabil pentru aplicarea cutanată a preparatelor.

Determinările reologice executate asupra celor mai corespunzătoare dintre unguente s-au axat pe extensometrie și penetrometrie. Vîscozitatea de structură și de echilibru, tixotropia, capacitatea de întindere se datoresc acțiunii de contopire într-un anumit aranjament a moleculelor sau macromoleculelor care formează scheletul gelic lax în spațiile căruia este reținută faza lichidă a gelului. Acestei configurații structurale îi sînt datorate proprietățile reologice care caracterizează unguentele. Cînd anumite forțe mecanice slabe sau așa-zisele forțe de forfecare (similare cu forțele executate la aplicarea unguentului pe piele) încep să acționeze asupra unui gel, punctele sau suprafețele de contact, care constituie scheletul gelic, încep să se depărteze unele de altele, în raport cu mărimea și viteza forței mecanice aplicate ; rezultatul acestei acțiuni este reodestrucția. Dacă sistemul este lăsat în repaus, după un anumit timp se atinge din nou o vîscozitate apropiată ca valoare de cea inițială, adică unguentele prezintă tixotropie de gel, calitate care le conferă o bună capacitate de aderare pe suprafața tegumentelor, asigurînd o activitate uniformă și constantă. Tot tixotropiei i se datorește și faptul că, în timpul conservării, unguentele își mențin consistența și omogenitatea. Se poate conchide că cinetica de formare și deformare a structurilor gelice prezintă, pe lîngă o importanță teoretică, și una practică, în vederea aprecierii calităților complexe ale preparatelor.

Determinările extensometrice s-au executat după metoda Objeda-Arbussa, menționată de Münzel, Büchi (2) ; urmărind capacitatea de întindere a unguentului hidrofil I din tabelul VIII, se poate observa că acest unguent posedă o bună capacitate de întindere de la 370 mm^2, fără încărcătură de apăsare, la 802 mm^2, la o apăsare de 1 000 g.

Tabelul VIII

Valorile extensometrice ale unguentului hidrofil I

Încărcătura (g)	0	50	100	200	250	500	750	1 000
Media probelor executate (mm^2)	379	395	414	490	551	615	660	802

Din curba prezentată în figura 1 se remarcă faptul că unguentul, avînd o structură de gel mai compactă, prezintă o curbă de extensometrie cu valori ascendente față de creșterea forței de apăsare, dar valorile nu depășesc, din motivul menționat, suprafața de 1 000 mm^2. Se consideră ca o proprietate pozitivă dacă se ia în considerare faptul că stoborina, menționată cu o componentă atît de complexă, ar putea să modifice cu ușurință structura de gel.

Determinările penetrometrice au vizat, prin adîncimea pătrunderii în unguent a unui con de 30 g, instalarea vîscozității de echilibru între

forța de forfecare cu ajutorul conului și structura gelică a unguentului. Interpretarea valorilor penetrometrice face posibilă aprecierea consistenței unguentelor, a tixotropiei și a modificărilor acestor proprietăți în funcție de diferiți factori. Valorile penetrometrice stabilite la un-

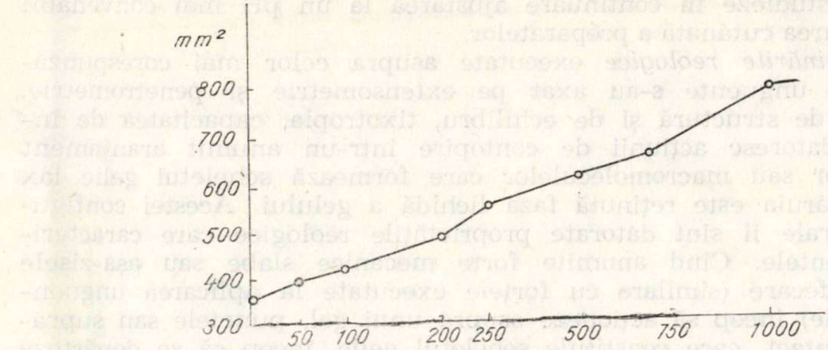


Fig. 1. — Curba de extensometrie a unguentului hidrofil I.

guentul hidrofil I proaspăt preparat și la anumite intervale de timp, 24 și 72 de ore, pot fi urmărite în tabelul IX.

Tabelul IX

Proba	Numărul măsurătorilor I	II	III	IV	V	VI
Ung. I proaspăt media în 0,10 mm	257	268	270	271	272	272
După 24 de ore 0,10 mm	227	236	240	241	241	242
După 72 de ore 0,10 mm	224	226	229	232	233	234

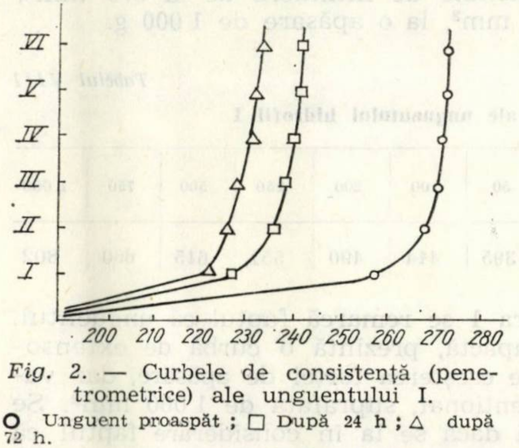


Fig. 2. — Curbele de consistență (penetrometrice) ale unguentului I.
O Unguent proaspăt ; □ După 24 h ; △ după 72 h.

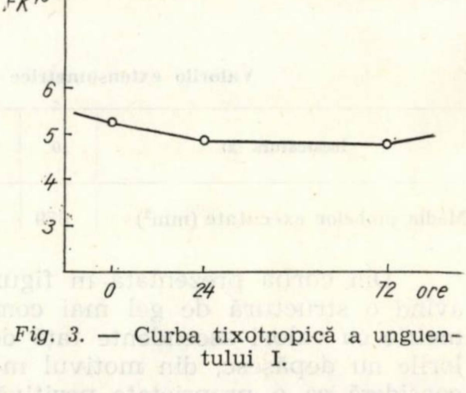


Fig. 3. — Curba tixotropică a unguentului I.

Pe baza valorilor penetrometrice înscrise în tabelul IX se pot trasa curbele penetrometrice ale unguentului hidrofil I, care pot fi urmărite în figura 2, din care se poate vedea caracteristica valorilor

tixotropice ale unguentului cercetat. Se observă că după un repaus de 24 şi 72 de ore, unguentul se restructurează în decurs de 72 de ore, cînd devine stabil în ceea ce priveşte caracterul său structural gelic, proprietate importantă pentru conservarea unguentului.

Modificarea tixotropiei în funcţie de punctele de penetraţie şi timp se deduce după relaţia :

$$F_K = \frac{G}{F_B}$$

$$F_B = 2\pi r^2$$

$$r = h \operatorname{tg} \frac{\alpha}{2}$$

în care :

h = adîncimea penetraţiei ;
α = unghiul conului ;
G = greutatea conului ;
F_K = punctul de penetraţie al conului.

În tabelul X sînt înscrise valorile punctelor de penetraţie F_K, pe baza cărora se construieşte curba tixotropică a unguentului ; pe ordonată sînt înscrise valorile F^{10-2} ale punctelor de penetraţie, iar pe abscisă, timpul în ore.

Tabelul X

	Unguent proaspăt	După 24 de ore	După 72 de ore
Penetraţia în 1/10 mm	257	227	224
F_K	0,051	0,039	0,038
F_K^{10-2}	5,1	3,9	3,8

Alura curbei din figura 3 demonstrează că acest unguent atinge după 24 de ore o valoare tixotropică care se menţine şi după 72 de ore, ceea ce pledează în favoarea unei bune stabilităţi a unguentului din punct de vedere structural.

Pentru unguentul hidrofil II, atît valorile măsurătorilor extensometrice, cît şi cele penetrometrice sînt destul de apropiate de cele înregistrate la unguentul hidrofil I. Se pare că dublarea concentraţiei de stoborină nu influenţează în mod accentuat structura gelică a acestui unguent. Este însă interesant de semnalat că valorile penetrometrice demonstrează o bună structurare în timp a unguentului. Unguentul emulgator mixt care a prezentat o activitate bacteriologică apreciabilă şi constantă, prezintă constante reologice din care se remarcă şi bunele sale calităţi structural-gelice.

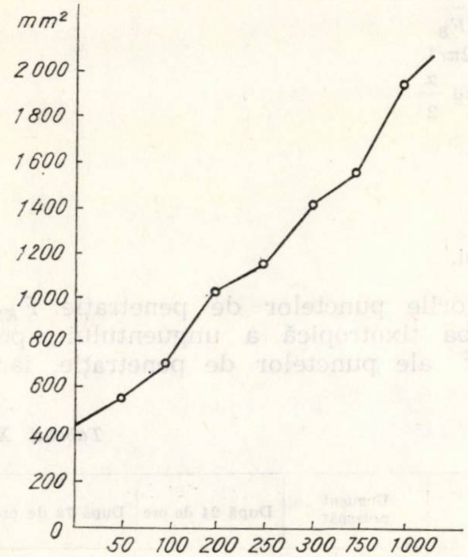
Tabelul XI

Valorile extensometrice ale unguentului emulgator mixt VI

Încărcătura (g)	0	50	100	200	250	500	750	1 000
Media probelor executate (mm²)	472	572	730	1 064	1 155	1 417	1 558	1 962

Pe baza valorilor extensometrice se construiește curba de extensometrie a unguentului emulgator mixt VI (fig. 4), din care se poate observa structura lui gelică mai laxă.

Capacitatea de întindere crește valoric apreciabil, o dată cu creșterea forței de apăsare, de la 472 mm^2 fără încărcătură, la 1 962 mm^2 la încărcătura de 1 000 g.



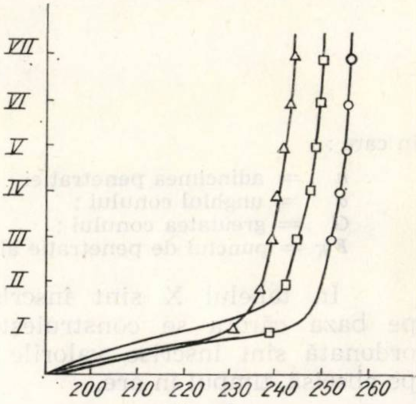


Fig. 5.

O Unguent proaspăt ; □ După 24 h ; △ După 72 h.

Fig. 4. — Curba extensometrică a unguentului emulgator mixt VI. ←

Valorile penetrometrice stabilite pe probe de unguent proaspăt preparat și la intervale de 24 și 72 de ore sînt înscrise în tabelul XII.

Curbele de consistență tratate pe baza valorilor penetrometrice au următoarea alură (fig. 5). Valorile înregistrate la intervalele de

Tabelul XII

Valorile penetrometrice ale unguentului emulgator mixt VI

Proba	Numărul măsurătorilor						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Ung. proaspăt media în 1/10 mm	244	250	252	254	255	256	257
După 24 ore 1/10 mm	240	243	245	247	248	249	249
După 72 ore 1/10 mm	236	237	238	240	242	243	243

timp menționate sînt destul de apropiate între ele, ceea ce demonstrează că este vorba de un unguent cu tixotropie de gel, care se structurează în suficientă măsură, începînd chiar de la 24 de ore de la încetarea acțiunii forței de forfecare, dar și mai mult după 72 de ore. Unguentul emulgator mixt VI corespunde în ceea ce privește consistența și conservarea în timp.

În tabelul XIII sînt înscrise valorile punctelor de penetrație pe baza cărora s-a construit curba tixotropică a unguentului (fig. 6).

Tabelul XIII

Valorile punctelor de penetrație ale unguentului emulgator mixt VI

	Unguent proaspăt preparat	După 24 de ore	După 72 de ore
Penetrația în 1/10 mm	244	240	236
F_K	0,115	0,112	0,104
F_K^{10-2}	11,5	11,2	10,4

Alura curbei demonstrează că unguentul începe să se structureze după 24 de ore de la încetarea acțiunii forței de forfecare, iar după 72 de ore, structura sa gelică devine stabilă, unguentul fiind conservabil. Unguentul peliculogen E, cu activitate bacteriologică pronun-

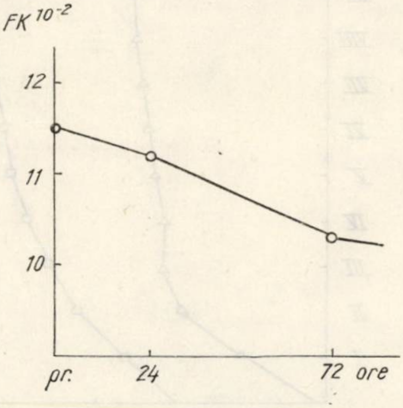


Fig. 6. — Curba tixotropică a unguentului emulgator mixt VI.

Tabelul XIV

Valorile extensometrice ale unguentului peliculogen E

Încărcătura (g)	0	50	100	200	250	500	750	1 000
Media măsurătorilor (mm²)	637	829	965	1 132	1 289	1 553	1 846	2 042

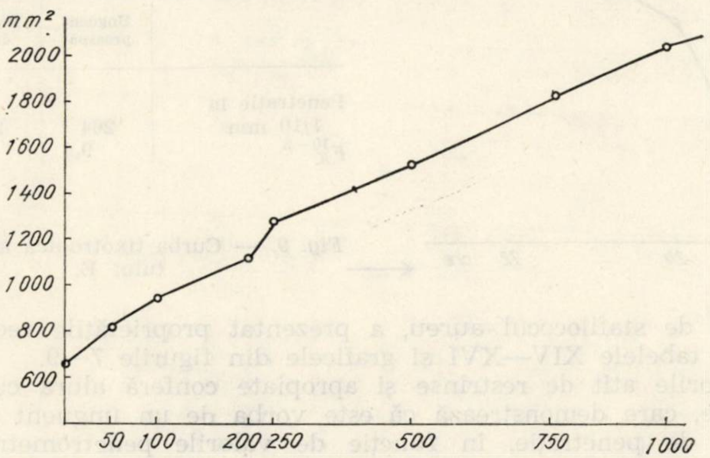


Fig. 7. — Curba extensometrică a unguentului peliculogen E.

Tabelul XV

Valorile penetrometrice ale unguentului peliculogen VI E

Proba	Numărul măsurătorilor								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Ung. proaspăt media în 1/10 mm	264	272	275	278	280	281	282	283	284
După 24 de ore media în 1/10 mm	227	232	235	237	239	240	241	242	243
După 72 de ore media în 1/10 mm	217	221	224	225	227	229	230	231	232

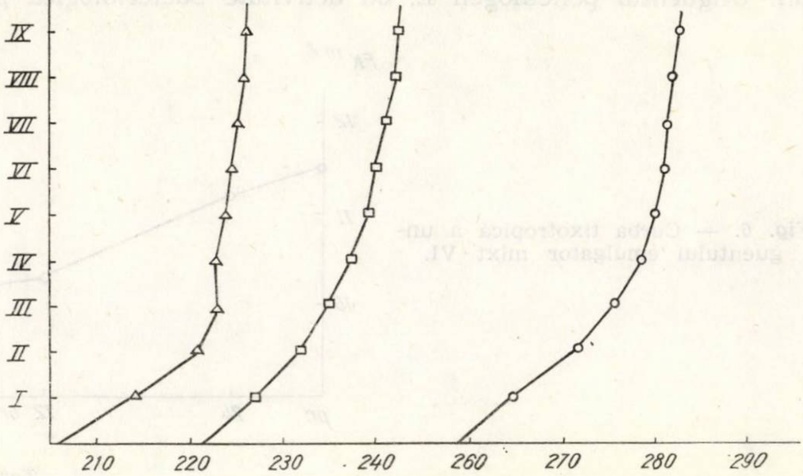
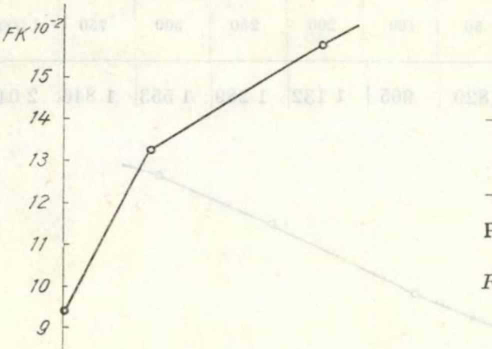


Fig. 8. — Curbele de consistență ale unguentului E.



Tabelul XVI

Valorile punctelor de penetrație la unguentul proaspăt preparat, după 24 și 72 de ore

	Unguent proaspăt	După 24 de ore	După 72 de ore
Penetrație în 1/10 mm	264	227	217
F_K^{10-2}	9,4	13,2	15,8

Fig. 9. — Curba tixotropică a unguentului E.

țată față de stafilococul aureu, a prezentat proprietățile reologice înscrise în tabelele XIV—XVI și graficele din figurile 7—9.

Valorile atît de restrînse și apropiate conferă alura curbelor de penetrație, care demonstrează că este vorba de un unguent consistent. Punctele de penetrație, în funcție de valorile penetrometrice și de timp, sînt redate în tabelul XVI, iar reprezentarea grafică obținută pe

baza acestor valori arată o creştere uniformă, ceea ce demonstrează o restructurare gelică a unguentului E. Cu toate acestea, unguentul răspunde forţelor de forfecare şi ca atare posedă calităţile pe care trebuie să le aibă un unguent la întrebuinţare.

CONCLUZII

1. Au fost elaborate o serie de preparate dermice cu stoborină (extract de turbă de Stobor) de tipul :

— unguente hidrofile ; unguente lipofile ; unguente emulgatoare mixte ; unguente peliculogene ; pensulaţii.

2. Toate preparatele au fost testate microbiologic prin metoda difuzimetrică, pe patru feluri de germeni : b. coli, b. proteu, b. piocianic şi stafilococ aureu.

3. Unguentele şi pensulaţiile care au prezentat cea mai bună activitate bacteriologică au fost supuse unui control fizico-reologic în vederea stabilirii condiţiilor de calitate şi conservare.

4. Cele mai corespunzătoare, sub toate aspectele menţionate, s-au dovedit a fi : unguentul emulgator mixt VI, unguentele peliculogene hidrofil şi lipofil (faţă de stafilococ), precum şi pensulaţia V.

BIBLIOGRAFIE

1. CIOCĂNELEA V., POLINICENCU C., BAN I., RUB-SAIDAC A., BUGNARIU O., FILIPAŞ V., SUCIU GH., ILEA L., POPESCU H., BERGNER E. — Forme farmaceutice cu un produs extractiv din turbă de Stobor. Comunicare U.S.S.M., ianuarie, 1971.

2. MÜNZEL K., BÜCHI J., SCHULTZ O. E. — Galenisches Praktikum, Stuttgart. 1959.

3. RUD-SAIDAC A. — Contribuţii la studiul unguentelor de protecţie asupra noxelor dermice în unele industrii. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj, 1969.

4. SEIBOLD L., HEDDIGER M. — Măsurarea proprietăţilor reologice, Viena.

5. GSTIRNER F. — Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung, Stuttgart, 1960.

6. GSTIRNER F., PICK C. — *Arch. Pharm.*, 1968, 4, 125.

7. *** — Farmacopeea română, ed. VIII, Bucureşti, 1965.

8. STĂNESCU V., SAVOPOL E. — Substanţe auxiliare farmaceutice, Ed. medicală, Bucureşti, 1969.

Articol intrat în redacţie la 10.VIII.1972.

Indicele de clasificare : 615.415.7:665.44

REFERAT

FIBRINOLYTICA UND ANTIFIBRINOLYTICA (FIBRINOLITICE ȘI ANTIFIBRINOLITICE). **Fritz Markwardt, Hellmut Landmann și Hans-Peter Klöcking.** Ed. Fischer, Jena, 1972 M = 39, 280 pag., 50 fig., 25 tabele

Cunoștințele dobîndite privind biochimia, farmacologia și utilizarea clinică a noii clase de antifibrinolitice a impus apariția unei noi ediții cu privire la acest grup de medicamente (prima în 1967).

Cartea cuprinde 4 mari capitole : fibrinoliza, fibrinolitice, antifibrinolitice și preparate antifibrinolitice. Într-un număr de 100 de pagini sînt cuprinse 2 062 de referințe bibliografice.

Primul capitol include noțiuni de biochimie privind fibrinoliza : factorii sistemului fibrinolitic, plasminogen-plasmină, activatori din țesuturi, lichidele organismului și bacteriene, inhibarea și activarea sistemelor fibrinolitice. În continuare se tratează despre predecesorii fibrinolizei în organism : fibrinoliza fiziologică, patologică, locală, generalizată și terapeutică. Cercetarea predecesorilor se referă la procedeul general, determinarea factorilor sistemelor fibrinolitice, a rezistenței streptochinazei, fibrinogenului și produșilor săi de degradare, încheindu-se cu diagnosticul diferențial între fibrinoliza primară și cea secundară.

Capitolul al doilea tratează despre activatorii fibrinolizei : streptochinază, descriere și acțiune, mecanismul formării, activarea plasmogenului animal, cercetare și determinare, investigația experimentală pe animal, acțiunea fibrinolitică, soarta în organism, toxicitate și acțiuni secundare, utilizare terapeutică, acțiune trombolitică, indicații, contraindicații.

Se insistă apoi asupra folosirii anticoagulanților — urochinază — și se includ aceleași subcapitole ca la streptochinază. În continuare sînt cuprinse substanțele de sinteză, activatoare directe și indirecte ale sistemelor fibrinolitice, mecanisme de acțiune și utilizare terapeutică, precum și fermenți cu acțiune fibrinolitică (plasmina, tripsina, proteaze din ciuperci).

Capitolul al treilea se referă la antifibrinolitice : inhibitori naturali ai proteazelor, descriere, mecanism de acțiune, cercetare și determinare, standardizare, investigații experimentale, determinare în material biologic, toxicitate, acțiuni secundare, soarta în organism, investigații clinice și utilizare terapeutică.

În partea a doua a capitolului se insistă asupra inhibitorilor de sinteză ai fibrinolizei : acid epsilon-amino-caproic, acizi ciclici aminocarbonici, derivați ai bezamidinei, mecanisme de acțiune, inactivarea plasminogenului, a plasminei, acțiuni fizico-chimice nespecifice, inhibarea altor fermenți, acțiune antifibrinolitică, asocieri de substanțe, indicații, contraindicații, doze.

Ultimul capitol redă sub formă de tabel principalele preparate fibrinolitice și antifibrinolitice, cu indicarea substanței active, denumirea preparatului, fabrica producătoare și modul de prezentare (fiole, flacon).

Cartea, prin conținutul ei, este utilă farmaciștilor, pentru cunoașterea îndeaproape a medicamentelor și preparatelor, și medicilor, pentru cunoașterea modului de acțiune și a utilizării lor în terapeutică.

I. Popa

Studiul farmacognostic al ceaiului antidiareic

Maria H. Péter, G. Rácz, M. Péter

Facultatea de farmacie, I.M.F. Tîrgu Mureş

REZUMAT *În prima parte a lucrării se face o caracterizare macro- şi microscopică a celor 8 droguri care intră în componenţa ceaiului antidiareic. Partea a doua este consacrată analizei calitative şi cantitative a materiilor tanante din acest ceai medicinal. Considerăm că un conţinut minim de 5% materii tanante (determinat fotocolorimetric) trebuie să fie o condiţie stipulată. Partea a treia a lucrării relatează cercetările privitoare la acţiunea antimicrobiană a componenţilor şi a ceaiului. Prin mărirea conţinutului de* Herba Agrimoniae *şi de* Herba Salicariae *acţiunea ceaiului antidiareic poate fi mărită.*

Diaree *Farmacognozie*
Materii tanante *Plante medicinale*
Acţiunea antibiotică

Ceaiurile medicinale şi-au păstrat importanţa în terapeutică. Ele completează şi potenţează acţiunea specialităţilor farmaceutice, contribuind la asigurarea unei acţiuni complexe. Compoziţia ceaiurilor medicinale este stabilită de multe ori numai pe baza unor date empirice, iar analiza lor este prevăzută numai printr-o examinare morfologică calitativă şi cantitativă (1). La noi în ţară, Centrocoop pune la dispoziţie 25 de ceaiuri medicinale, între care se numără şi ceaiul antidiareic, în compoziţia căruia sînt incluse 8 droguri vegetale bogate, pe de o parte, în materii tanante *(Cortex Quercus, Folium Juglandis, Herba Agrimoniae, Herba Anserinae, Herba Salicariae, Radix Gei)*, iar pe de alta în ulei volatil *(Herba Menthae pip., Herba Serpylli)* (10).

Pornind de la considerentul că eficacitatea acestui ceai este strîns legată de proporţia componenţilor şi de conţinutul lor în principii active, am găsit necesară efectuarea unui studiu morfologic, fitochimic şi microbiologic referitor la componenţii ceaiului şi la ceaiul ca atare. Acţiunea antimicrobiană a ceaiului antidiareic nu a fost confirmată pînă în prezent, dar este cunoscut că unele principii active ale componenţilor (materii tanante, substanţe cu caracter fenolic, uleiuri volatile) pot să prezinte o acţiune inhibitoare faţă de microorganisme (8).

MATERIAL ŞI METODĂ

Analizele morfologice, fitochimice, precum şi controlul microbiologic al componenţilor ceaiului antidiareic s-au realizat prin studiul lor comparativ cu droguri provenite din cultură sau din flora spontană.

Analiza macroscopică a componenţilor ceaiului s-a asigurat prin urmărirea caracterelor morfologice ale fragmentelor (aspectul lor general, culoarea, marginea, baza, nervaţiunea frunzelor etc.) (7, 9).

În cadrul examinării microscopice am renunţat la caracterizarea completă a componenţilor, referindu-ne exclusiv la preparate superficiale ale fragmentelor, provenite din părţile aeriene *(folium et herba)* datorită valorii diagnostice a ţesutului epidermic (3, 5, 6). Analiza fitochimică a ceaiului antidiareic s-a realizat prin efectuarea reacţiilor calitative caracteristice (9) şi prin determinări cantitative referitoare la conţinutul în materii tanante, folosind o metodă fotocolorimetrică complexă (2).

Controlul eficacităţii ceaiului şi al componenţilor lui s-a efectuat printr-o analiză microbiologică, folosind metoda difuzimetrică orizontală. S-a urmărit acţiunea inhibitoare a extractelor fluide obţinute din componenţi şi din ceaiul antidiareic, printr-un procedeu cunoscut din lucrări anterioare (4). Microorganismele folosite în aceste experienţe au fost: *Escherichia coli* O_{125}, *Salmonella Typhi, Shigella flexneri* 2a şi *Klebsiella pneumoniae*. Pe mediile de cultură s-au însămînţat suspensiile lor în ser fiziologic în diluţie de 3×10^5. Cantitatea extractelor fluide (1 : 1) aplicate pe rondele de hîrtie cu diametrul de 12 mm a fost de 0,1 ml.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

I. *Analiza morfologică a componenţilor.* Din cei 8 componenţi ai ceaiului antidiareic, scoarţa *(Cortex Quercus)* şi rădăcina *(Radix Gei)* pot fi identificate cu certitudine, apelîndu-se la aspectul lor general. Fragmentele provenite din părţile aeriene ale celorlalţi componenţi pot fi formate din frunze sau din tulpini şi se caracterizează prin proprietăţi morfologice bine definite. Astfel, se deosebesc după aspectul lor, după marginea, vîrful sau baza frunzelor, eventual după tipul tulpinilor. Observaţiile legate de aceste caractere sînt redate în tabelul I. Apelîndu-se la caracterele microscopice ale ţesutului epidermic al acestor fragmente, precum şi la alte particularităţi histologice care pot fi observate prin transparenţă, identificarea lor se realizează uşor. Caracterele microscopice cele mai importante ale acestor fragmente de frunze sînt redate în tabelul II.

Pe baza caracterelor macro- şi microscopice ale celor 8 componenţi din ceaiul antidiareic, am elaborat un determinator care permite identificarea rapidă a componenţilor şi respectiv a ceaiului antidiareic.

DETERMINATOR

1 a Fragmente verzi provenite din frunze 2
1 b Fragmente de culoare brună provenite din scoarţe sau rădăcini . . 7
2 a Fragmente de frunze cu suprafaţa inferioară păroasă 3
2 b Fragmente de frunze aproape glabre 4
3 a Fragmente de frunze cu faţa inferioară pronunţat tomentoasă, argintiu-păroasă. Fragmentele foliolelor alungit-ovale prezintă marginea dinţată, vîrf acut. Celulele epidermice superioare sînt sinuoase, iar cele inferioare se observă greu din cauza abundenţei perilor tectori unicelulari şi a perilor glandulari pluricelulari. În transparenţă se observă prezenţa rozetelor mici de oxalat de calciu . . . . *Herba Anserinae*

Tabelul I

Caractere macroscopice ale componenților ceaiului antidiareic, provenite din părți aeriene

Denumirea drogurilor	Culoarea		Aspect general	Marginea frunzelor	Vîrful frunzelor	Baza frunzelor	Nervațiunea	Alte caractere
	fața sup.	fața inf.						
Folium Juglandis	verde	verde-brun	glabru	întreagă	acut	cuneată	brună, poliedrică	—
Herba Agrimoniae	verde închis	verde-cenușiu	pubescent	neregulat-dințată	acut	cuneată	deschisă	tulpini cilindrice
Herba Anserinae	verde deschis	albicios	tomentos	dințată	rotunjit	rotunjită	albicioasă penată	tulpini cilindrice
Herba Menthae pip.	verde lucios	verde-deschis	neted	neregulat serată	acuminat	îngustată	roșiatică	tulpini patruunghiulare
Herba Salicariae	verde	verde	neted subțire	întreagă	acut	rotunjită	galbenă	tulpini cilindrice cu 4 muchii
Herba Serpylli	verde deschis	verde deschis	frunze întregi	întreagă	obtuz	variabilă	deschisă	tulpini patruunghiulare

Tabelul II

Caractere microscopice ale fragmentelor de frunze din compoziția ceaiului antidiareic

Denumirea drogurilor	Celulele epidermice		Stomate	Peri tectori	Peri glandulari	Cristale de oxalat de calciu
	superioare	inferioare				
Folium Juglandis	poligonale mici	sinuoase	anomocitice	numai pe frunze tinere	octocelulari	rozete
Herba Agrimoniae	poligonale mari	sinuoase	anomocitice	unicelulari, îngroșați spiralați	pluricelulari, cu glanda ovală	prisme*
Herba Anserinae	sinuoase	sinuoase**	anomocitice	unicelulari, cu pereți subțiri	pluricelulari (baza = 2 cel., glanda = 1 cel.)	rozete
Herba Menthae pip.	sinuoase	sinuoase	diacitice	pluricelulari, cu cuticulă striată	octocelulari	—
Herba Salicariae	sinuoase	sinuoase	anomocitice	unicelulari și pluricelulari	—	rozete
Herba Serpylli	sinuoase	sinuoase	diacitice	pluricelulari	octocelulari	—

* În cazul cînd drogul provine de la *Agrimonia odorata* Mill (ceea ce nu înseamnă o falsificare) se observă prezența rozetelor de oxalat de calciu.
** Epidermul inferior se observă greu din cauza abundenței perilor tectori.

3 *b* Fragmente de frunze cu fața inferioară prevăzută cu mulți peri tectori, imprimîndu-le un aspect pubescent pînă la tomentos. Fragmentele foliolelor prezintă margine neregulat dințată, vîrf acut și baza cuneată. Nervurile sînt proeminente, de culoare verde mai deschis. Celulele epidermice superioare sînt poligonale, mai mari și în transparență se văd cristale prismatice de oxalat de calciu. Perii tectori, localizați pe ambele suprafețe, sînt unicelulari, prevăzuți cu o cuticulă groasă, îngroșată spiralat. Perii glandulari, frecvenți mai mult pe dosul frunzelor, sînt pluricelulari, de formă ovală . . . . *Herba Agrimoniae*

4 *a* Fragmentele de frunze se caracterizează printr-o nervațiune proeminentă de culoare roșiatică-violacee, iar fragmentele de tulpini sînt patruunghiulare, tot roșiatice. Marginea frunzelor este neregulat serată, vîrful lor acuminat, iar baza îngustată în pețiol. Celulele epidermice sînt pronunțat sinuoase pe ambele suprafețe. Stomatele diacitice, precum și perii glandulari octocelulari, caracteristice familiei *Labiatae*, sînt frecvente pe fața inferioară. În dreptul nervurii se observă peri tectori pluricelulari, arcuiți, cu cuticulă verucoasă. Cristalele de oxalat de calciu lipsesc . . . . *Herba Menthae piperitae*

4 *b* Nervurile fragmentelor de frunze sînt mai mult sau mai puțin proeminente, de culoare gălbuie sau brună 5

5 *a* Frunze întregi, mici, lungi de 7—15 mm, de formă foarte variabilă, ovală, obovată, alungit-eliptice sau spatulate, cu marginea ciliată, cu vîrf obtuz. Țesutul epidermic și celelalte particularități histologice ale frunzelor (forma celulelor epidermice, tipul stomatelor, caracterul perilor glandulari, lipsa cristalelor) sînt caracteristice familiei *Labiatae*. Perii tectori pluricelulari sînt localizați la baza frunzelor . . . *Herba Serpylli*

5 *b* Fragmente de frunze provenite de la frunze mai mari 6

6 *a* Fragmentele foliolelor aproape glabre, cu marginea întreagă și cu vîrf acut, prezintă nervațiune caracteristică poliedrică de culoare brună. Celulele epidermice superioare sînt poligonale, iar cele inferioare, sinuoase. În transparență se observă prezența cristalelor de oxalat de calciu în formă de rozete. Peri glandulari octocelulari se observă mai mult pe fața inferioară, împreună cu stomatele anomocitice . *Folium Juglandis*

6 *b* Fragmentele frunzelor alungit-eliptice se caracterizează prin nervuri proeminente de culoare deschisă, gălbuie și prezintă margine întreagă, vîrf acuminat și baza slab cordată sau rotunjită. Fragmentele provenite de la tulpini sînt cilindrice, prevăzute cu 4 muchii. Celulele epidermice sînt sinuoase pe ambele părți, perii tectori pot fi unicelulari sau pluricelulari, dar perii glandulari lipsesc. În transparență se observă rozete mari de oxalat de calciu . . . . *Herba Salicariae*

7 *a* Fragmente neregulate provenite de la rădăcini, lungi de 1—2 cm și groase de 1—2 mm, prezintă la exterior o culoare cafenie închisă, la interior culoare deschisă, fractura fibroasă și un miros slab aromatic . . . . *Radix Gei*

7 *b* Fragmente plate provenite de la scoarțe, cu suprafața exterioară netedă, de culoare cenușie și cu fața interioară de culoare brună, cu striații longitudinale. Fractura fragmentelor este fibroasă. Partea interioară a scoarței, tratată cu o picătură de soluție de clorură ferică, se colorează în verde închis . . . . *Cortex Quercus*

II. *Analiza fitochimică.* Extractul apos (1%) al ceaiului antidiareic, precum și al fiecărui component separat din ceai formează colorație albastră sau verzuie cu soluțiile de clorură ferică (R) sau din alaun feriamoniacal (R) și dă precipitate cu acetat de plumb (R), acetat de cupru (R), bicromat de potasiu (R) caracteristice materiilor tanante.

Determinarea cantitativă a materiilor tanante prin metoda fotocolorimetrică (2) s-a efectuat, atît din extractele apoase ale celor 8 componenți, cît și din extractul apos al ceaiului ca atare. Rezultatele obținute sînt exprimate, atît în pirogalol (conform metodei originale), cît și în acid tanic și sînt redate în tabelul III.

Din datele cuprinse în tabelul III reiese că conținutul în materii tanante al ceaiului antidiareic și al componenților variază între limite

destul de mari. Componentul *Herba Salicariae* este cel mai bogat în aceste principii active (15,77 g%/o exprimat în acid tanic), iar la *Radix Gei* conţinutul este mai scăzut (1,43 g%/o exprimat în acid tanic). Ceaiul antidiareic prezintă un conţinut mediocru (5,58 g%/o exprimat în acid tanic).

Tabelul III

Conţinutul în materii tanante al ceaiului antidiareic şi al componenţilor

Denumirea drogurilor	Conţinutul în materii tanante (g%) exprimat în:	
	pirogalol	acid tanic
Cortex Quercus	2,51	6,66
Folium Juglandis	1,47	3,94
Herba Agrimoniae	2,15	5,89
Herba Anserinae	3,00	7,99
Herba Menthae piperitae	2,14	5,91
Herba Salicariae	5,94	15,77
Herba Serpylli	1,47	3,91
Radix Gei	0,55	1,43
Ceai antidiareic	2,09	5,58

III. *Analiza microbiologică.* Rezultatele obţinute în urma cercetărilor microbiologice sînt redate în tabelul III, în figura 1 şi respectiv fig. 2.

Observaţiile care se desprind din tabelul IV sînt următoarele :

1. Fiecare drog din compoziţia ceaiului antidiareic, precum şi ceaiul ca atare prezintă o acţiune antimicrobiană faţă de microorganismele testate.

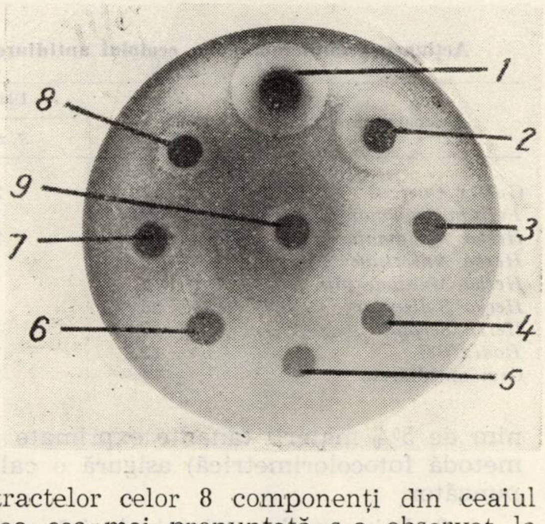


Fig. 1 — Acţiunea antimicrobiană a ceaiului antidiareic şi a drogurilor din compoziţia lui asupra suşelor de *Salmonella typhi*, prin metoda difuzimetrică.
1 = *Hb. Agrimoniae*, 2 = *Cortex Quercus*, 3 = *Hb. Salicariae*, 4 = *Hb. Serpylli*, 5 = *Ceai antidiareic*, 6 = *Radix Gei*, 7 = *Hb. Anserinae*, 8 = *Hb. Menthae*, 9 = *Folium Juglandis*.

2. Intensitatea acţiunii extractelor celor 8 componenţi din ceaiul antidiareic este diferită. Acţiunea cea mai pronunţată s-a observat la extractele de *Herba Agrimoniae, Herba Salicariae* şi în unele cazuri şi la cele obţinute din *Cortex Quercus*.

3. Sensibilitatea microorganismelor folosite în aceste experiențe a fost de asemenea diferită. Sușele de *E. coli* și *Klebsiella pneumoniae* au fost sensibile numai în unele cazuri, de exemplu față de extractele de *Herba Agrimoniae, Herba Salicariae,* iar creșterea sușelor de *Salmonella typhi* a fost inhibată de fiecare extract al componenților.

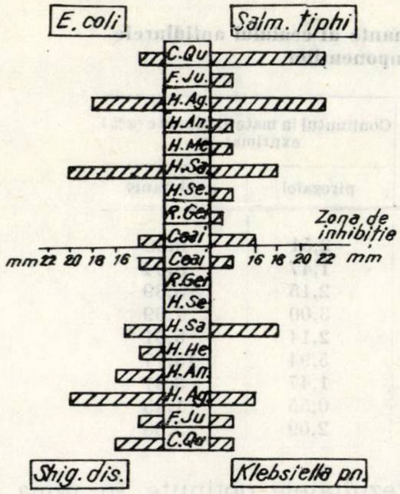


Fig. 2. — Acțiunea antimicrobiană a ceaiului antidiareic și a componenților săi asupra sușelor de *Escherichia coli* O_{125}, *Salmonella typhi, Shigella flexneri* 2a și *Klebsiella pneumoniae,* prin metoda difuzimetrică.

CONCLUZII

1. Cunoașterea conținutului în materii tanante al componenților și respectiv al ceaiului antidiareic este important, fiind strîns legat de eficacitatea lor în afecțiunile indicate. Considerăm că un conținut minim de 5% materii tanante exprimate în acid tanic (determinat printr-o metodă fotocolorimetrică) asigură o calitate și un efect antibiotic corespunzător.

Tabelul IV

Acțiunea antimicrobiană a ceaiului antidiareic și a drogurilor din compoziția lui

Denumirea drogurilor	Diametrul zonei de inhibiție (mm)			
	E. coli	*S. typhi*	*Sh. flexneri*	*Kl. pneum.*
Cortex Quercus	14	22	16	14
Folium Juglandis	12	14	14	14
Herba Agrimoniae	18	22	20	16
Herba Anserinae	12	14	16	12
Herba Menthae pip.	12	14	14	12
Herba Salicariae	20	18	15	18
Herba Serpylli	12	14	12	12
Radix Gei	12	13	12	12
Ceai antidiareic	14	16	14	14

2. Prin analiza microbiologică s-a putut confirma acțiunea antimicrobiană a componenților și a ceaiului antidiareic asupra microorganismelor, care pot provoca afecțiuni însoțite de diaree.

3. Din sensibilitatea diferită a microorganismelor, precum şi din intensitatea diferită a extractelor reiese că prin modificarea raportului între componenţii ceaiului se poate influenţa eficacitatea lui. Prin mărirea raportului componenţilor *Herba Agrimoniae* şi *Herba Salicariae* s-ar putea intensifica acţiunea ceaiului antidiareic, datorită faptului că aceste două droguri prezintă un conţinut mai ridicat în materii tanante şi respectiv o acţiune antibiotică puternică.

BIBLIOGRAFIE

1. IOACHIMESCU E., ZITTI R., COVALSCHI E. — *Farmacia* (*Buc.*), 1965, *13*, 8, 481—484.
2. LUCKNER M., BESSLER O., SCHRÖDER P. — *Pharmazie*, 1964, *19*, 12, 751—753.
3. PÉTER H. MARIA, RÁCZ G. — *Rev. Medicală (Tg. Mureş)*, 1967, *13*, 3—4, 371—372.
4. PÉTER H. MARIA — *Pharmazie*, 1969, *24*, 10, 632—635.
5. RÁCZ G., PÉTER H. MARIA, SEBE B. — *Rev. medicală (Tg. Mureş)*, 1967, *13*, 2, 185—188.
6. RÁCZ G., PÉTER H. MARIA — *Farmacia* (*Buc.*), 1968, *16*, 7, 435—440.
7. RÁCZ G., LAZA A., COICIU EVDOCHIA — Plante medicinale şi aromatice. Ed. Ceres, Bucureşti, 1970.
8. SKINNER F. A. — Antibiotics. În : Paech K., Tracey M. V. — Moderne Methoden der Pflanzenanalyse, vol. III, Ed. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1955.
9. * * * — Farmacopeea Română, ed. VIII, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.
10. * * * — Produse farmaceutice româneşti, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.

Articol intrat în redacţie la 21.X.1972.

Indicele de clasificare : 615.735—014.14

RÉSUMÉ

Maria H. Péter, G. Rácz, M. Péter — L'ÉTUDE PHARMACOGNOSTIQUE DU THÉ ANTI-DIARRHÉIQUE

On a effectué une étude pharmacognostique complexe sur le thé anti-diarrhéique, composé de 8 drogues végétales, dont les principes actifs sont des substances tannantes et des huiles volatiles. Par l'analyse morphologique on a mis en évidence parmi les caractères macro- et microscopiques, ceux qui assurent leur identification certaine. En se basant sur cette analyse on a élaboré un déterminateur, qui s'adresse tant aux caractères macroscopiques (aspect, forme des feuilles, type des tiges) qu'à ceux microscopiques (stomates, poils tecteurs et glandulaires, cristaux, etc.) que l'on peut aisément observer au niveau des petits fragments des composants.

L'analyse phyto-chimique — qualitative et quantitative — du thé anti-diarrhéique révèle la présence des substances tannantes dans chaque composant. Les drogues *Herba Agrimoniae, Herba Salicaria* présentent une teneur plus élevée en substances tannantes (5,89 respectivement 15,77 g% exprimé en acide tannique), tandis que le thé anti-diarrhéique se caractérise par une teneur médiocre (5,58 g% exprimé en acide tannique). L'analyse microbiologique des composants et du thé anti-diarrhéique a confirmé l'action antibiotique de ces derniers sur les micro-organismes suivants : *Escherichia coli* O_{125}, *Salmonella typhi, Shigella flexneri 2 s, Klebsiella pneumoniae.* L'intensité de l'action antibiotique des extraits obtenus à partir des composants et du thé médicinal est en étroite relation avec leur teneur en substance tannantes. Par la modification du rapport entre les composants du thé (augmentation de la quantité de *Herba Agrimoniae* et *Herba Salicariae*) on peut intensifier l'efficacité de ce thé médicinal.

SUMMARY

Maria H. Péter, G. Rácz, M. Péter — THE PHARMACOGNOSTIC STUDY OF ANTI-DIARRHEA INFUSIONS

A complex pharmacogenetic study was carried out on the anti-diarrhea infusion (tea) prepared from a mixture of 8 vegetal drugs, the active principles of which are tanning substances and volatile oils. By morphological analysis it was possible to evidence the macro- and microscopical characteristics that allow for their identification. On the basis of this analysis a determinator was elaborated, with the aid of the macroscopical characteristics aspect, form of the leafs, type of the stalks, as well as with the aid of the microscopic ones (stomata, tectorial hairs, crystals, etc.), that can be observed without difficulty at the level of the small fragments of the components. By qualitative and quantitative phytochemical analysis of the anti-diarrhea infusion it appears that in each of the components the presence could be detected of tanning substances. The drugs *Herba Agrimoniae* and *Herba Salicariae* have a higher contents in tanning substances (5.89 and respectively 15.77 g% — expressed as tannic acid), while the anti-diarrhea infusion is characterized by a mediocre contents in tannic acid (5.58 g%). The microbiological analysis of the components and of the infusion confirmed the antibiotic action exerted on the following microorganisms : *E. coli* O_{125}, *Salmonella typhi, Shigella flexneri 2a, Klebsiella pneumoniae.* The intensity of the antibiotic activity of extracts obtained from the components and from the infusion itself is narrowly connected with the contents in tannic acid. By the alteration of the ratio, between the components (an increase in the amount of *Herba Agrimoniae* and *Herba Salicariae*) the efficiency of this medicinal infusion can be enhanced.

РЕЗЮМЕ

Мария Х. Петер, В. Рачь, М. Петер — ФАРМАКОГНОЗИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЧАЕВ ПРОТИВ ПОНОСОВ

Авторы осуществили ряд комплексных фармакогнозических исследований по вопросу противодиарейного чая, состоящего из 8 растительных препаратов, действенное начало которых представлено танантами и летучими маслами. При морфологическом анализе были выявлены макро- и микроскопические особенности, на основании которых идентификация является полностью достоверной. Пользуясь результатами этих анализов был разработа определелитель, включающий как макроскопические (картина и форма листьев, тип стеблей), так и микроскопические особенности (устьица покровные и железистые волоски, кристаллы и т.д.), которые легко могут быть выявлены на мелких фрагментах соответствующих составных частей.

Из фитохимического качественного и количественного анализа чая против поноса можно заключить о наличии танинновых элементов в каждой составной части. Препараты *Herba Agrimoniac*, *Herba Salicariae* содержат повышенные количества танантов (5,89 и соответственно 15,77 г%, представленных в форме танинновой кислоты), а противопоносный чай характеризуется средним их содержанием (5,58 г% — танинновой кислоты). Микробиологический анализ компонентов, а также и этого лекарственного чая подтвердил его антиотическое действие на микроорганизмы: *Escherichia cnli* O_{125}, *Salmonella typhi, Shigella flexneri 2s, Klebsiella pneumoniae.* Интенсивность антибиотического действия полученных из компонентов чая вытяжек, а также из чая как таковогo, тесно связана с содержанием танатов в этих препаратах. Изменяя отношение между компонентами чая (увеличение количества *Herba Agrimoniae* и *Herba salicariae* можно усилить действенность этого чая.

Cercetări în seria unor heterocicli pentagonali cu azot. Nota V. Asupra obținerii și comportării unor 2-R-5-Clor (Iod) metil-1, 3, 4-oxadiazoli

Zenaida Cojocaru (Catedra de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie — I.M.F. Tg. Mureș), **Cornelia Todoruțiu, C. Nistor** (Institutul oncologic Cluj, director : prof. dr. I. Chiricuță), **M. Tămaș, I. Deac** (Catedra de farmacologie I.M.F. Cluj)

REZUMAT *S-au sintetizat o serie de 2-R-5-clor(iod)-metil-1,3,4-oxadiazoli. S-a studiat comportarea lor în diferite reacții, comportarea față de celula vegetală și sistemele microbiologice, comparativ cu compușii corespunzători aciclici N-acil-N'-clor(iod)acetil-hidrazine. Se prezintă unele relații între structura chimică și activitatea biologică. Substanțele sintetizate prezintă importanță ca citostatice potențiale și ca materii prime în obținerea altor compuși pe baza mobilității halogenului.*

Azot

Cercetările în seria 1, 3, 4-oxadiazolului (1) ne-au dus la concluzia că una dintre metodele cele mai avantajoase de obținere a 1, 3, 4-oxadiazolilor o constituie ciclizarea N, N'-diacilhidrazinelor sub acțiunea diferiților agenți ($POCl_3$, $SOCl_2$, P_2O_5). Unul dintre obiectivele noastre principale îl constituie obținerea 2-R-5-clor(iod)metil-1, 3, 4-oxadiazolilor în vederea studierii, atît a activității lor biologice, cît și a comportării lor în diferite reacții chimice, comparativ cu compușii corespunzători aciclici, respectiv N-acil-N'-clor (iod) acetilhidrazine.

Obținerea și studiul comportării acestor compuși, bazat pe mobilitatea halogenului, prezintă importanță pentru obținerea unei game variate de derivați, cu atît mai mult cu cît aceasta, în seria oxadiazolului, nu a fost studiată pînă în prezent. Dintre 2-R-5-clor (iod) metil-1, 3, 4-oxadiazolii sintetizați de noi în această lucrare este cunoscut în literatură numai 2-fenil-5-clormetil-1, 3, 4-oxadiazolul, obținut pentru prima dată de Huisgen și colab. (2) de la 5-feniltetrazol și acid monocloracetic (randament 42%), iar mai tîrziu de Weidinger și colab. (3), din benzhidrazidă și clorhidrat de cloracetiliminoeter (randament 42%). Pentru obținerea 2-R-5-clor(iod)metil-1, 3, 4-oxadiazolilor sintetizați de noi a fost necesară prepararea în prealabil a N-acil-N'-clor(iod)acetilhidrazinelor corespunzătoare.

Prepararea N,N'-diacilhidrazinelor asimetrice prin metoda clasică, de acilare a hidrazidelor cu cloruri acide, duce, în general, la compuși greu de purificat, datorită predominanței compușilor secundari (diacilhidrazine simetrice, triacilhidrazine). O dificultate deosebită prezintă mai

ales obținerea N-acil-N'-haloacetil-hidrazinelor, cu atît mai mult cu cît haloacethidrazidele fiind instabile, nu au putut fi obținute pînă în prezent în stare liberă (4, 5), de aceea și cercetările în această serie de compuși sînt extrem de reduse. În cercetările anterioare (6) am elaborat o nouă metodă de obținere a N-acil-N'-clor (iod) acetilhidrazinelor prin hidrazidoliza 1-clor(iod)acetil-3, 5-dimetilpirazolului (7) în mediu de acid acetic glacial, la temperatura camerei, cu rezultate net superioare metodelor clasice (8).

Dintre agenții de ciclizare încercați ($POCl_3$, $SOCl_2$, P_2O_5), cele mai bune rezultate le-am obținut cu oxiclorura de fosfor, utilizînd cca 10 p. oxiclorură de fosfor, pentru 1 p. N-acil-N'-clor (iod-acetilhidrazină, încălzind amestecul cu precauție timp de 10—20 de minute și evitînd clorarea masei de reacție.

Prin tratarea 2-R-5-clormetil-1, 3, 4-oxadiazolilor (IV) cu iodură de potasiu, atomul de clor se substituie foarte ușor cu cel de iod, obținîndu-se iodmetil derivații corespunzători (V), identici cu cei obținuți prin ciclizarea N-acil-N'-iodacetilhidrazinelor (II). În mod similar se comportă și N-acil-N'-cloracetilhidrazinele (I) sub acțiunea iodurii de potasiu, trecînd în N-acil-N'-iodacetilhidrazine, identice cu cele obținute prin hidrazidoliza 1-iodacetil-3, 5-dimetilpirazolului.

Prin reducerea cu zinc și acid acetic 2-R-5-clor(iod)metil-1, 3, 4-oxadiazolii (IV, V) trec în 2-R-5-metil-1, 3, 4-oxadiazoli (VI), identici cu cei obținuți prin ciclizarea N-acil-N'-acetilhidrazinelor (III), rezultate atît prin reducerea I și II, cît și prin hidrazidoliza 1-acetil-3, 5-dimetilpirazolului. În aceste condiții, nucleul oxadiazolic s-a dovedit stabil, cu toate că el este, în general, sensibil la acțiunea reducătorilor (8, 9). Acest fapt arată că stabilitatea nucleului 1, 3, 4-oxadiazolic depinde atît de natura substituenților, cît și de natura reducătorului.

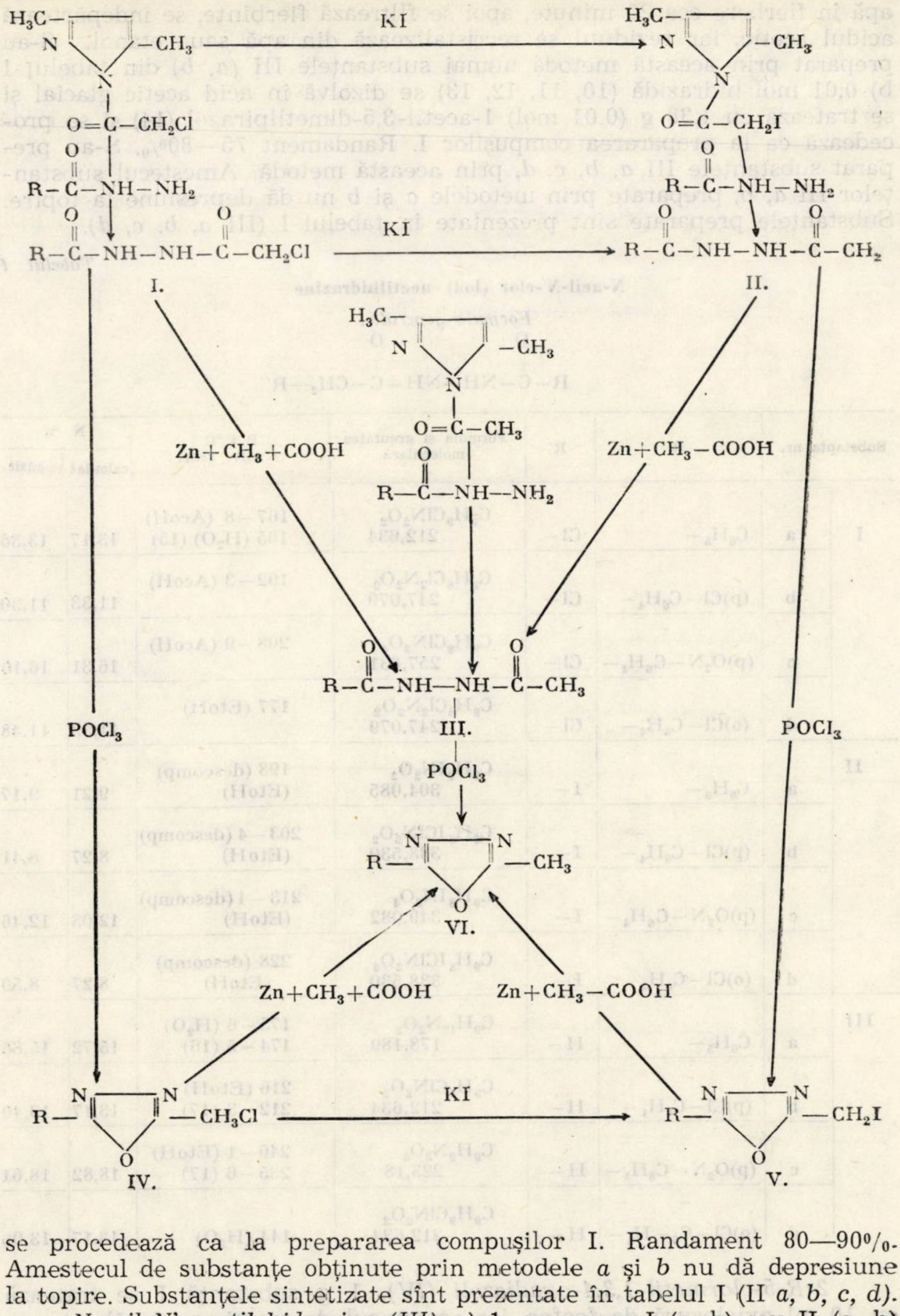
Din reacțiile prezentate se constată că atomul de clor (iod) prezintă mobilitate și reactivitate corespunzătoare. Pentru unele dintre substanțele sintetizate s-au efectuat spectre în infraroșu și s-au făcut testări orientative ale activității antimicrobiene și mitodepresive.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

N-acil-N'-cloracetil-hidrazine (I). 0,01 mol. hidrazidă (10, 11, 12, 13) și 1,7 g (0,01 mol) 1-cloracetil-3, 5-dimetilpirazol (7) se dizolvă în cca 10 ml acid acetic glacial. Totul intră în soluție și în scurt timp depune o substanță albă, cristalină. Amestecul de reacție se lasă la temperatura camerei cca 2 ore pentru desăvîrșirea reacției, apoi se diluează cu 5 ml apă, iar substanța depusă se filtrează, se spală cu puțină apă și se recristalizează din apă, etanol sau acid acetic.

Randament 80—90%. Substanțele sintetizate sînt prezentate în tabelul I (I *a, b, c, d*).

N-acil-N'-iodacetil-hidrazine (II). a) 0,01 mol N-acil-N'-cloracetilhidrazină (II) și 1,82 g (0,011 mol) iodură de potasiu se încălzesc cu cca 20 ml etanol la reflux cca 1 oră și 30 minute. Se filtrează fierbinte, iar soluția se răcește și se diluează cu apă. Substanța depusă se filtrează și se recristalizează din dizolvantul corespunzător. Randament 90%. b) 0,01 mol hidrazidă (10, 11, 12, 13) și 2,64 g (0,01 mol) 1-iodacetil-3,5-dimetilpirazol (7) se dizolvă în cca 10 ml acid acetic glacial și



se procedează ca la prepararea compușilor I. Randament 80—90%. Amestecul de substanțe obținute prin metodele *a* și *b* nu dă depresiune la topire. Substanțele sintetizate sînt prezentate în tabelul I (II *a, b, c, d).*

N-acil-N'-acetil-hidrazine (III). a) 1 g compus I (a, b) sau II (a, b) se dizolvă în cca 15 ml acid acetic glacial la fierbere și se tratează cu cca 1 g pulbere de zinc. Amestecul de reacție se menține pe baia de

apă în fierbere cca 20 minute, apoi se filtrează fierbinte, se îndepărtează acidul acetic, iar reziduul se recristalizează din apă sau etanol. S-au preparat prin această metodă numai substanțele III *(a, b)* din tabelul I

b) 0,01 mol hidrazidă (10, 11, 12, 13) se dizolvă în acid acetic glacial și se tratează cu 1,38 g (0,01 mol) 1-acetil-3,5-dimetilpirazol (14) și se procedează ca la prepararea compușilor I. Randament 75—80%. S-au preparat substanțele III *a, b, c, d,* prin această metodă. Amestecul substanțelor III *a, b,* preparate prin metodele *a* și *b* nu dă depresiune la topire. Substanțele preparate sînt prezentate în tabelul I (III *a, b, c, d).*

Tabelul I

N-acil-N′-clor (iod) acetilhidrazine

Formula generală:

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NH-NH-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-CH_2-R'$$

Substanța nr.		R	R′	Formula și greutatea moleculară	P t °C solv. recr.	N % calculat	N % găsit
I	a	C_6H_5-	Cl—	$C_9H_9ClN_2O_2$ 212,634	167—8 (AcoH) 165 (H_2O) (15)	13,17	13,36
	b	(p)Cl—C_6H_4-	Cl—	$C_9H_8Cl_2N_2O_2$ 247,079	192—3 (AcoH)	11,33	11,30
	c	(p)$O_2N-C_6H_4-$	Cl—	$C_9H_8ClN_3O_4$ 257,631	208—9 (AcoH)	16,31	16,10
	d	(o)Cl—C_6H_4-	Cl—	$C_9H_8Cl_2N_2O_2$ 247,079	177 (EtoH)	11,33	11,48
II	a	C_6H_5-	I—	$C_9H_9IN_2O_2$ 304,085	198 (descomp) (EtoH)	9,21	9,17
	b	(p)Cl—C_6H_4-	I—	$C_9H_8IClN_2O_2$ 338,530	203—4 (descomp) (EtoH)	8,27	8,41
	c	(p)$O_2N-C_6H_4-$	I—	$C_9H_8IN_3O_4$ 349,082	213—4 (descomp) (EtoH)	12,03	12,46
	d	(o)Cl—C_6H_4-	I—	$C_9H_8IClN_2O_2$ 338,530	228 (descomp) (EtoH)	8,27	8,50
III	a	C_6H_5-	H—	$C_9H_{10}N_2O_2$ 178,189	175—6 (H_2O) 174—5 (16)	15,72	15,86
	b	(p)Cl—C_6H_4-	H—	$C_9H_9ClN_2O_2$ 212,634	216 (EtoH) 212—3 (17)	13,17	13,40
	c	(p)$O_2N-C_6H_4-$	H—	$C_9H_9N_3O_4$ 223,18	240—1 (EtoH) 235—6 (17)	18,82	18,61
	d	(o)Cl—C_6-H_4-	H—	$C_9H_9ClN_2O_2$ 212,634	144 (H_2O)	13,17	13,06

2-R-5-clormetil-1,3,4-oxadiazoli (IV). 1 g substanță I se tratează cu 10 ml oxiclorură de fosfor, iar amestecul de reacție se încălzește cu precauție la un bec mic, sub refrigerent, cca 10—20 minute. Se îndepărtează excesul de oxiclorură de fosfor la presiune redusă, iar reziduul

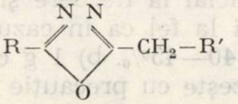
se tratează cu gheață. Substanța depusă se filtrează, se spală cu apă rece și se recristalizează din puțin etanol. Randament 80—90%.

Observație. Amestecul de reacție răcit poate fi turnat direct pe gheață (fără distilarea excesului de $POCl_3$), treptat, sub continuă agitare și răcire pentru a evita încălzirea amestecului de reacție, prin descompunerea vehementă a oxiclorurii de fosfor. Substanțele obținute sînt prezentate în tabelul II (IV *a, b, c, d).*

Tabelul II

2 – R – 5 – metil – 1,3,4 – oxadiazoli

Formula generală :



Substanța nr.		R	R′	Formula și greutatea moleculară	Pt °C recr. EtOH dil.	N% calculat	N% găsit
IV	a	C_6H_5	Cl–	$C_9H_7ClN_2O$ 194,619	123–4 120–2(3) 116–117,5(2)	14,39	14,32
	b	(p)Cl–C_6H_4–	Cl–	$C_9H_6Cl_2N_2O$ 229,064	89–90	12,23	12,05
	c	(p)O_2N–C_6H_4–	Cl–	$C_9H_6ClN_3O_3$ 239,616	136	17,53	17,45
	d	(o)Cl–C_6H_4–	Cl–	$C_9H_6Cl_2N_2O$ 229,064	93–4	12,23	12,40
V	a	C_6H_5–	I–	$C_9H_7IN_2O$ 286,070	112–3	9,79	10,07
	b	(p)Cl–C_6H_4–	I–	$C_9H_6ClIN_2O$ 320,515	144–5	8,74	8,60
	c	(p)O_2N–C_6H_4–	I–	$C_9H_6IN_3O_3$ 331,067	156–7	12,69	12,61
	d	(o)Cl–C_6H_4–	I–	$C_9H_6IClN_2O$ 320,515	84	8,74	8,70
VI	a	C_6H_5	H	$C_9H_8N_2O$ 160,174	67 61–4(3) 65–6(2) 67 (16)	17,49	17,60
	b	(p)Cl–C_6H_4–	H	$C_9H_7ClN_2O$ 194,619	108	14,39	14,50

2-R-5-iodmetil-1,3,4-oxadiazoli (V). a) 0,01 mol compus IV și 1,82 g (0,011 mol) iodură de potasiu se încălzesc în cca 10 ml etanol, la reflux, timp de 1 oră și 30 minute.

Se filtrează fierbinte ; soluția se răcește și se diluează cu apă. Substanța depusă se recristalizează din puțin etanol. Randament 70—80%.

b) 1 g compus II se încălzeşte cu precauţie cu 10 ml $POCl_3$ la reflux, 10 minute. Amestecul de reacţie răcit, se toarnă cu atenţie peste gheaţă. Substanţa depusă se filtrează, se spală cu apă rece şi se recristalizează din etanol. Dacă este necesar se decolorează cu cărbune. Randament 35—45%. Amestecul cu substanţe preparate prin metoda *a* nu dă depresiune la topire.

Observaţie. Este mai avantajoasă metoda *a*, deoarece prin metoda *b* are loc separarea unei cantităţi de iod, iar compuşii obţinuţi sînt mai impuri. Substanţele obţinute sînt prezentate în tabelul II (V *a, b, c, d*).

2-R-5-metil-1,3,4-oxadiazoli (VI). a) 1 g compus IV *a, b*, se dizolvă în cca 15 ml acid acetic glacial la fierbere şi se tratează cu 1 g pulbere de zinc. Se procedează apoi la fel ca în cazul preparării compuşilor III, prin metoda *a*. Randament 40—45%. b) 1 g compus III *(a, b)* se tratează cu 10 ml $POCl_3$ şi se încălzeşte cu precauţie cca 20 minute. Se îndepărtează excesul de $POCl_3$, iar reziduul se tratează cu gheaţă. Substanţa depusă se filtrează, se spală cu puţină apă rece şi se recristalizează din etanol diluat. Randament 80%. Substanţele sintetice sînt prezentate în tabelul II (VI *a, b*).

Date spectrale în infraroşu. N-acil-N′-clor(iod)acetilhidrazinele sintetizate pot fi considerate ca provenind din reunirea a două resturi de amidă şi prin urmare ca amide monosubstituite :

$$R-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-NH-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-R'$$

Vibraţia de valenţă a celor doi $\delta C = 0$ ocupă, în general, poziţii conform datelor din literatură (18). Bineînţeles, poziţia variază în funcţie de natura radicalilor respectivi (1694—1685 cm^{-1} şi 1647—1640 cm^{-1}), iar banda de vibraţie δ NH apare între 3280 şi 3160 cm^{-1}. Atunci cînd cei doi radicali sînt identici — în cazul N,N′-bis (clor (iod)-acetil)-hidrazinelor, sintetizate într-o lucrare anterioară (6) —, molecula fiind perfect simetrică, se întîlneşte o suprapunere a benzii $\delta C = 0$ amidic şi apare doar o singură bandă 1616—1694 cm^{-1}) (tabelul III).

Tabelul III

Date spectrale I – R despre N-acil-N′-clor (iod) acetilhidrazine

Formula generală :

$$R-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-NH-NH-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-R'$$

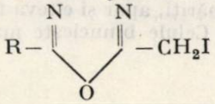
Substanţa nr.		R	R′	δ (C = 0) cm^{-1}	δ (– NH –) cm^{-1}	Bibliografie
I	a	C_6H_5-	Cl–	1 694 1 647	3 250 bandă lată	
II	a	C_6H_5-	I–	1 685 1 640	3 280 3 215	
1		$Cl-CH_2-$	Cl–	1 616	3 182 bandă lată	(6)
2		$I-CH_2-$	I–	1 594	3 160 bandă lată	(6)

Din datele spectrale în infraroşu ale unor 2-R-5-iod-metil-1,3,4-oxadiazoli (tabelul IV) se constată apariţia a două benzi δ C =0 situate între 1025—1020 cm^{-1} şi 970—968 cm^{-1}, precum şi a benzii corespunzătoare vibraţiei de valenţă δ C = N — (1568—1562 cm^{-1}) caracteristice nucleului oxadiazolic (19—21) şi dispariţia benzilor caracteristice frecvenţelor δ C =0 şi δ NH caracteristice N,N'-diacilhidrazinelor.

Tabelul IV

Date spectrale despre 2–R–5–iod metil–1,3,4-oxadiazoli

Formula generală :



Substanţa nr.		R	δ (C–O–) cm^{-1}	(C=N–) cm^{-1}
V	a	C_6H_5–	1 020 970	1 568 1 563
	b	(p)Cl–C_6H_4–	1 025 968	1 562

Testarea activităţii mitodepresive. Bazaţi pe unele date care relevă importanţa componentei hidrazinice pentru activitatea citostatică (22—24) şi bacteriostatică (25), precum şi a componentei haloacetil din haloacetaţi şi haloacetamide pentru activitatea citostatică (26—29), ne-am gîndit că întrunirea acestor două componente ar putea să ducă la compuşi care să posede în acelaşi timp, eventual, acţiune citostatică şi bacteriostatică.

Deoarece se cunoaşte că acetilarea, în general, a aminelor şi a hidrazinelor (30) duce la scăderea toxicităţii acestora, în cercetările noastre asupra celulei vegetale am urmărit şi activitatea unor N-acil-N'-acetilhidrazine comparativ cu hidrazidele corespunzătoare şi cu N-acil-N'-clor (iod)-acetilhidrazine. S-a urmărit, de asemenea, în ce măsură ciclizarea N,N'-diacilhidrazinelor la oxadiazolii corespunzători duce la modificarea activităţii iniţiale.

Remarcăm că din literatura cercetată nu cunoaştem să fi fost întreprinse astfel de studii asupra N,N'-diacilhidrazinelor şi compuşilor de ciclizare a acestora, 2-R-5-R'-1,3,4-oxadiazoli. S-au utilizat diferite teste reprezentative pentru a pune în evidenţă activitatea mitodepresivă a compuşilor sintetizaţi.

Testarea orientativă asupra meristemelor radiculare de grîu *(Triticum vulgare* Vill., soiul Bezostaia) s-a făcut după metoda propusă de D. Gr. Constantinescu şi colab. (31, 32) pe celula vegetală cafeinizată în prealabil, utilizînd concentraţii 2.M.10^{-4}, M.10^{-4} din substanţele de cercetat. Rezultatele cercetărilor sînt prezentate în tabelele V, VI, VII şi figurile 1, 2, care ilustrează modificările observate la microscop după 24 de ore şi creşterea plantulelor de grîu în 48 de ore.

Pentru a putea aprecia mai bine activitatea exercitată de substanţele cercetate asupra diviziunii celulei vegetale, unele dintre ele au fost testate orientativ şi pe *Allium caepa,* după o tehnică stabilită în preala-

Tabelul V

Activitatea mitodepresivă prezentată de $C_6H_5-CO-NH-NH_2$ asupra meristemelor radiculare de grîu (*Triticum vulgare* Vill., soiul Bezostaia)

Concentraţia	Modificările observate la microscop după 24 de ore
4 M · 10^{-4}	— Celule binucleate. Nucleoli măriţi, unii nuclei fragmentaţi şi diformaţi, în 2—3 blocuri. Vacuolizări în citoplasmă, figuri de diviziune reduse, predomină profazele.
2 M · 10^{-4}	— Nucleoli măriţi, apar şi cîteva figuri de diviziune, dar predomină profazele. Celule binucleate mai puţine.

Tabelul VI

Activitatea mitodepresivă prezentată de o serie de N-acil-N'-clor (iod) acetilhidrazine asupra meristemelor radiculare de grîu (*Triticum vulgare* Vill.), soiul Bezostaia)

Formula generală :

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NH-NH-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-CH_2-R'$$

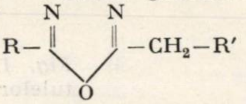
Substanţa nr.		R	R'	Concentraţia	Modificările observate la microscop după 24 de ore
I	a	C_6H_5	Cl—	2 M · 10^{-4}	— Cromozomi grupaţi în blocuri. Nuclei fragmentaţi
				M · 10^{-4}	Ana- şi telofaze cu punţi
	b	(p)Cl—C_6H_4—	Cl—	2 M · 10^{-4}	— Vacuolizări în citoplasmă Nucleoli măriţi
				M · 10^{-4}	— Puţine figuri de diviziune alterate
II	a	C_6H_5—	I—	2 M · 10^{-4}	— Plasmoliza conţinutului celular. Figuri de diviziune reduse; predomină profazele
				M · 10^{-4}	Se observă cîteva ana- şi telofaze alterate
	b	(p)Cl—C_6H_4—	I—	2 M · 10^{-4}	— Metafaze aberante. Nuclei deformaţi. Nucleoli măriţi. Celule gigantice. Telofaze cu lipsa formării fragmoplastului
				M · 10^{-4}	— Figuri de diviziune deranjate. Forma fusului de diviziune anormală
III	a	C_6H_5—	H	2 M · 10^{-4}	— Rare figuri de diviziune aberante
				M · 10^{-4}.	— Nu se observă figuri de diviziune alterate

bil în cazul altor cercetări (33, 34). Bulbii de ceapă au fost cultivaţi timp de 7 zile în soluţii conţinînd substanţele de cercetat în cantităţi echimoleculare de 2 M.10^{-4}. În continuare, bulbii au fost trecuţi în apă de izvor, unde au fost menţinuţi timp de 5 zile. Paralel, alţi bulbi de ceapă au fost cultivaţi numai în apă de izvor timp de 12 zile. Aceştia au servit ca martor pentru aprecierea rezultatelor privind acţiunea substanţelor

Tabelul VII

Activitatea mitodepresivă asupra meristemelor radiculare de grîu (Tritium vulgare Vill., soiul Bezostaia) prezentată de o serie de 2—R—5—clor (iod) metil-1,3,4-oxadiazoli

Formula generală :



Substanța nr.		R	R'	Concentrația	Modificările observate la microscop după 24 de ore
IV	a	C_6H_5-	Cl—	2 $M \cdot 10^{-4}$	— Nuclei fragmentați, perinucleolari. Figuri de diviziune în nr. foarte redus. Predomină profazele. Vacuolizare puternică a citoplasmei.
				$M \cdot 10^{-4}$	— Nuclei fragmentați. Numărul figurilor de diviziune redus.
	b	$(p)Cl-C_6H_4-$	Cl—	2 $M \cdot 10^{-4}$ $M \cdot 10^{-4}$	Idem IV a
V	a	C_6H_5-	I—	2 $M \cdot 10^{-4}$	— Figuri de diviziune în număr redus. Celule gigantice cu nuclei măriți. Predomină profazele
				$M \cdot 10^{-4}$	— Vacuolizări în citoplasmă. Nucleoli măriți, deformați și fragmentați
	b	$(p)Cl-C_6H_4-$	I—	2 $M \cdot 10^{-4}$	— Celule gigantice cu nuclei măriți ; predomină profazele
				$M \cdot 10^{-4}$	— Nucleoli măriți, deformați și fragmentați. Vacuolizări în citoplasmă
VI	a	C_6H_5-	H—	2 $M \cdot 10^{-4}$	— Telofaze cu întîrzierea formării fragmaplastului. Nucleoli măriți.
				$M \cdot 10^{-4}$	— Ușoare fragmentări ale nucleului și nucleoli numeroși
	b	$(p)Cl-C_6H_4-$	H—	2 $M \cdot 10^{-4}$ $M \cdot 10^{-4}$	Idem VI a — Figuri de diviziune normale alături de figuri alterate

de cercetat. Rădăcinile au fost măsurate zilnic, pentru a determina viteza lor de creștere în lungime. Pentru a studia frecvența și aspectul mitozelor în meristemele radiculare au fost recoltate zilnic, în primele 7 zile, în lichid Bouin, rădăcini de lungime egală la fiecare bulb de ceapă. Piesele recoltate au fost incluse în parafină, secționate la 5 μ și colorate cu hematoxilină-eozină. Fiecare substanță a fost testată pe 5 bulbi de ceapă. Rezultatele obținute privind aspectele macroscopice și microscopice, care oglindesc media determinărilor, sînt prezentate comparativ cu martorii cultivați în apă de izvor (tabelul VIII ; fig. 3, 4, 5).

Acțiunea hidrazidelor se manifestă asupra nucleului prin inhibiție preprofazică urmată de acumulare de profaze, precum și fragmentări ale nucleului în 2—3 blocuri. Cu micșorarea concentrației apar și celelalte figuri de diviziune, dar cu modificări aberante. Acțiunea esențială este

mitodepresivă și mitostatică, cu inhibiția intrării în cineză și cu acumularea de profaze. Acțiunea mitoclazică este mai scăzută la diluții mai mari și mai ridicată la concentrații mai mari.

Aceste rezultate concordă cu cele obținute de alți autori în testarea altor hidrazide (35).

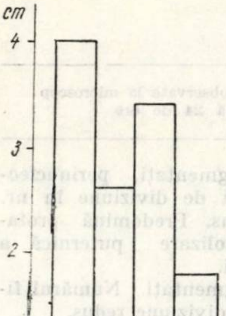


Fig. 1

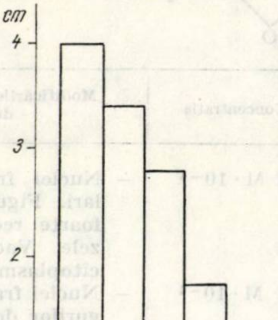


Fig. 2

Fig. 1. — Creșterea rădăcinilor plantulelor de grîu la 48 de ore sub acțiunea unei concentrații de 2 M.10^{-4} de benzhidrazidă și N-acil-N'-clor(iod) acetilhidrazine.

Fig. 2. — Influența exercitată de o serie de 2-R-5-clor(iod)metil-1,3,4 oxadiazoli comparativ cu o serie de N-acil-N'-clor(iod)acetilhidrazine în concentrație de 2 M.10^{-4}, asupra creșterii rădăcinilor plantulelor de grîu după 48 de ore.

Acetilarea hidrazidelor duce la scăderea activității mitodepresive (fig. 1), iar halocetilarea duce la o creștere a activității mitodepresive, cu apariția unui efect de tip alchilant.

Ciclizarea la oxadiazoli duce la apariția unui efect statmocinetic, alături de un efect de tip alchilant în cazul 2-R-5-clor(iod)-metil-1,3,4-oxadiazolilor. Se poate constata că inhibiția creșterii plantulelor de grîu și a rădăcinilor de ceapă concordă cu modificările diviziunii celulare.

Tabelul VIII

Tabloul figurilor cinetice la Allium caepa (media determinărilor în 7 zile) produse de o concentrație 2 M .10^{-4} de 2–R–5-clor (iod)-metil-1,3,4-oxadiazoli

Substanța nr.	Profaze	Metafaze	Anafaze	Telofaze	Total	Statmocineze
Martor	32	1	16	2	51	—
VI a	29	1	12	2	44	1
VI a	8	—	—	—	8	3
V a	11	1	—	—	12	1

Testarea orientativă a activității antimicrobiene a unora dintre compușii sintetizați. Deoarece se fac uneori corelații între activitatea de inhibiție a diviziunii celulei vegetale și cea antibacteriană, ni s-a părut interesant să vedem în ce măsură se poate corela și în cazul nostru activitatea produsă asupra celulei vegetale, cu activitatea asupra *Esch. coli*$_{055}$ și *Staphylococus aureus* Oxford.

Preparate de diagnosticare SEVAC

Antiglobulină marcată cu fluoresceină

Globulină de iepure contra gammaglobulinei

— umane	RAHu/FITC
— de cobai	RAGp/FITC
— de maimuță	RAMon/FITC
— galinacee	RACh/FITC
— cabaline	RAH/FITC

Globulină porcină contra gammaglobulinei

— umane	SwAHu/FITC
— de iepure	SwAR/FITC
— de șoarece	SwAM/FITC
— de hîrciog	SwAHa/FITC

Seruri pentru imuno-electroforeză

Seruri polivalente contra albuminei umane de ser

Ser cabalin contra albuminei umane de ser HAHu/ielfo

Ser de iepure de casă contra albuminei umane de ser RAHu/ielfo

Seruri specifice antialbuminei umane de ser (unizonale) produse de iepuri de casă (porcine) cai

Ser de precipitare liofilizat

anti IgG RAHu/IgG
SwAHu/IgG
anti IgD SwAHu/IgD
anti IgM SwAHu/IgM
RAHu/IgM
anti IgA RAHu/IgA
SwAHu/IgA
anti fracțiunii FAB RAHu/Fab
SwAHu/Fab
anti fracțiunii Fc umane SwAHu/Fc
anti lipoproteinei umane beta$_1$ SwAHu/Lp
anti haptoglobulinei umane RAHu/Hp
anti Bence-Jones tip K RAHu/BJK și SwAHu/BJK
anti Bence-Jones tip L RAHu/BJL și SwAH/BJL
anti fibrinogenului uman RAHu/Fbg
anti albuminei umane RAHu/Alb
anti globulinei beta$_1$ C SwAHu/B$_1$C
anti macroglobulinei alfa$_2$ SwAHu/A$_2$M
anti componentei alfa$_2$ Gc HAHu/Gc
anti transferinei beta$_1$ RAHu/Trf
anti ceruloplasminei RAHu/Cpl

Seruri contra albuminelor animale:

ser de iepure de casă anti- albuminei de vită RAB/ielfo
cabaline RAH/ielfo
de porcine RASw/ielfo

ser de porcine anti-albuminei de iepure de casă SwAR/ielfo

Producător:

Institutul de seruri și vaccine, Praga, Cehoslovacia

sevac

Livrează firma:

Chemapol, societate pe acțiuni
Secția Farmaceutică
str. Kodaňska nr. 46
Praga
R.S. Cehoslovacia

CHEMAPOL

Polfa

Xilometazolină

Lichid 0,1% şi 0,05% pentru 10 g

Medicament antispastic al vaselor sanguine ale mucoaselor. Reduce edemele mucoasei cavităţii buco-faringiene. Se aplică în rinitele alergice şi guturaiurile alergice, în procesele inflamatorii ale cavităţii bucofaringiene şi acelea din sinuzite.

Oxicort — spray

Flacoane de 75 g

Oxitetraciclină 300 mg
Hidrocortizon 100 mg

Compoziţii oxitetraciclinice şi hidrocortizonice antiinflamatorii şi antibacteriene.

Exportator exclusiv:

Ciech

Import şi export de produse chimice
S.R.L. Birou de produse farmaceutice
„Ciech — Polfa"

B.P. 271 00—95 C Warszawa
(Varşovia)

POLONIA

S-a utilizat tehnica antibiogramei. Pe agar-sînge şi agar simplu, turnat în plăci Petri se depune 1 cm^3 de microbi crescuţi pe apă peptonată 24 h. Lichidul se întinde pe suprafaţa plăcii, se absoarbe surplusul de lichid, se lasă plăcile să se zvînte bine, apoi cu un tub steril se

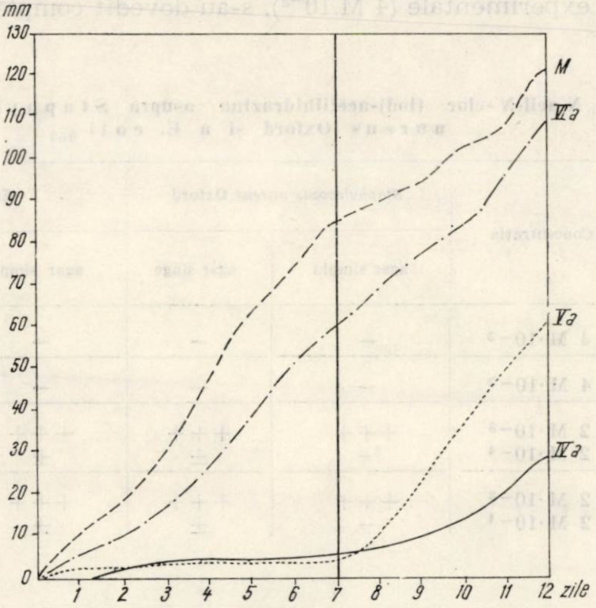
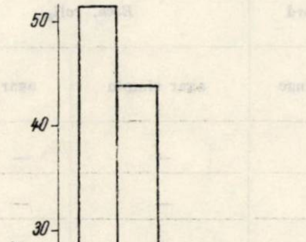


Fig. 3. — Influenţa unor 2-R-5-clor(iod)metil-1,3,4-oxadiazoli asupra creşterii rădăcinilor de *Allium caepa* la o concentraţie de 2 $M.10^{-4}$.



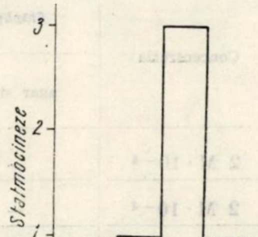


Fig. 5. — Influenţa asupra statmocinezei exercitată de o concentraţie de 2 $M.10^{-4}$ de 2-R-5-clor(iod)metil-1, 3, 4-oxadiazoli.

← *Fig. 4.* — Influenţa asupra mitozelor de *Allium caepa* exercitată de o concentraţie de 2 $M.10^{-4}$ de 2-R-5-clor(iod) metil-1,3,4-oxadiazoli.

face în agar un cerc în mijlocul căruia se depune o picătură din substanţa de cercetat. Se introduce la termostat (37°) timp de 24 de ore, apoi se citeşte rezultatul, acesta fiind apreciat în funcţie de mărimea

zonei pe care n-au crescut germenii (36). S-au utilizat soluţii în concentraţii 4 $M.10^{-3}$, 2 $M.10^{-3}$ şi 2 $M.10^{-4}$.

Din testările orientative efectuate asupra *Esch. coli*$_{055}$ şi *Staphylococus aureus* Oxford rezultă că N-acil-N'-cloracetilhidrazinele (I *a, b*), în concentraţiile experimentale (4 $M.10^{-3}$), s-au dovedit complet inactive asupra germenilor Gram-pozitivi şi Gram-negativi. Trebuie să menţionăm că aceşti compuşi (I *a, b*), în concentraţii de 20 de ori mai mici, au manifestat o puternică acţiune de inhibiţie a diviziunii celulare, în cazul celulei vegetale.

Tabelul IX

Influenţa unor N-acil-N'-clor (iod)-acetilhidrazina asupra Staphylococusului aureus Oxford şi a E. coli $_{055}$

Substanţa	Concentraţia	*Staphylococus aureus* Oxford		*Esch. coli*$_{055}$	
		agar simplu	agar singe	agar simplu	agar singe
I a	4 $M \cdot 10^{-3}$	—	—	—	—
I b	4 $M \cdot 10^{-3}$	—	—	—	—
II a	2 $M \cdot 10^{-3}$ 2 $M \cdot 10^{-4}$	+++ —	+++ ±	+++ ±	++ ±
II b	2 $M \cdot 10^{-3}$ 2 $M \cdot 10^{-4}$	+++ —	+++ ±	+++ ±	++ ±

Tabelul X

Influenţa unor 2-R-5-clor (iod) metil-1,3,4-oxadiazoli asupra Staphylococusului aureus Oxford şi a E. coli $_{055}$

Substanţa nr.	Concentraţia	*Staphylococus aureus* Oxford		*Esch. coli*$_{055}$	
		agar simplu	agar singe	agar simplu	agar singe
IV a	2 $M \cdot 10^{-4}$	—	—	—	—
IV b	2 $M \cdot 10^{-4}$	—	—	—	—
V a	2 $M \cdot 10^{-4}$	++	++	+	+
V b	2 $M \cdot 10^{-4}$	++	++	+	+

Înlocuirea clorului cu iod duce la apariţia activităţii antibacteriene, după cum se constată în cazul N-acil-N'-iodacetilhidrazinelor (II *a, b*), la concentraţii 2 $M.10^{-3}$ şi o activitate aproape nulă la concentraţii 2 $M.10^{-4}$, la care au manifestat o puternică activitate mitodepresivă.

Dacă se compară activitatea antibacteriană a acestor compuşi şi activitatea manifestată asupra diviziunii celulei vegetale, se constată o sensibilitate mult mai mare a acesteia din urmă, faţă de aceşti compuşi, dată fiind inhibiţia puternică manifestată la diluţii mult mai mari.

Ciclizarea N-acil-N′-clor (iod)acetilhidrazinelor (I, II) la oxadiazoli (IV, V) nu modifică activitatea asupra germenilor experimentaţi, 2-R-5-clormetil-1,3,4-oxadiazoli fiind inactivi (IV *a*, *b*), iar 2-R-5-iodmetil-1,3,4-oxadiazolii (V *a*, *b*) manifestă o activitate de inhibiţie asemănătoare cu cea a N-acil-N′-iodacetilhidrazinelor (II *a*, *b*) în concentraţii 2 M.10^{-4}.

În cazul compuşilor cercetaţi considerăm că nu se poate face o corelare între activitatea antimicrobiană şi inhibiţia diviziunii celulei vegetale, test care serveşte în încercările preliminare de triere a substanţelor cu eventuală activitate citostatică.

CONCLUZII

— S-au sintetizat o serie de 2-R-5-clor(iod) metil-1,3,4-oxadiazoli şi compuşi corespunzători aciclici N-acil-N′-clor(iod)acetilhidrazine.

— S-au stabilit condiţiile optime pentru obţinerea acestora.

— S-a studiat comportarea lor în diferite reacţii şi comportarea faţă de celula vegetală şi de microbi.

— Pentru unii dintre compuşii sintetizaţi s-au efectuat spectre în infraroşu.

— Se prezintă unele relaţii între structura chimică şi activitatea biologică.

— Substanţele sintetizate prezintă importanţă ca citostatice potenţiale şi ca materii prime în obţinerea altor compuşi, pe baza mobilităţii halogenului.

BIBLIOGRAFIE

1. COJOCARU Z. — Rezultatele Congresului Naţional de farmacie, Bucureşti, 1968.
2. HUISGEN R. şi colab. — *Chem. Ber.*, 1960, 93, 2 106.
3. WEIDINGER H., KRANZ J. — *Chem. Ber.*, 1963, 96, 1 049.
4. BUYLE R., VON OBERSTRAETEN A., ELOY F. — *C. A.*, 1964, 61, 2 996 a.
5. BUYLE R. — *Helv. Chim. Acta*, 1964, 47, 8, 2 249.
6. COJOCARU Z., MOGA IUGA M., CHINDRIS E., NISTOR C. — *Chemist. and Druggist* (Trimisă spre publicare).
7. COJOCARU Z., BACLEŞANU C. — *Rev. Med.*, 1971, *XVII*, 3—4, 415.
8. AINSWORTH C. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, 78, 1 636.
9. HOGGARTH E. — *J. Chem. Soc.*, 1952, 4 811.
10. CURTIUS TH., STUVE G. — *J. Prakt. Chem.*, 1894, *2*, 50, 295.
11. CURTIUS şi colab. — *J. Prakt. Chem.*, 1895, 51, 168.
12. STOLLE R. — *J. Prakt. Chem.*, 1904, 69, 140.
13. KAHL L. — *C. Z.* 1904, II, 1 493.
14. VON ANWERS K., CANER E. — *J. Prakt. Chem.*, 1930, *2*, 126, 177.
15. * * * — Beilsteins Handbuch, Org. Chem. IV auf., 9, II, 216, Van Alpen R. 48, 417.
16. STOLLE R. — *Chem. Ber.*, 45, 1912, 45, 282.
17. SILBERG AL., COSMA N. — *Stud. Cerc. Chim. (Cluj)*, 1959, 10, 151.
18. BROWN H. C. şi colab. — *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 4 407.
19. MILONE M., BORELLO E. — *Gazz. Chim. Ital.*, 1951, 81, 677.
20. HETZHELM A., MUCKEL K. — Advances in Heterocyclic Chemistry Ed. Katritzky and Bulton, New York — Londra, 1966.
21. BARBANS J. — *C. R. Acad. Sci.*, 1959, 249, 1 096.
22. MONTGOMERY J. — *Fortschr. Arzneimitt. Forsch.*, 1965, 8, 457.
23. BRULE G. — Rezumatele Conferinţei Naţionale de oncologie, Bucureşti, 1965.
24. COSTĂCHEL O., MOGOŞ I. — Rezumatele Conferinţei Naţionale de oncologie, Bucureşti, 1965.
25. BERNHEIM H., DETURK E. E. — *Enzimologia*, 1955, 16, 69.
26. KRAMER S. P. şi colab. — *C. A.*, 1964, 60, 795 f.
27. GAGIU F., MAVRODIN AL. — *Farmacia (Buc)*, 1966, 1, 21.
28. GAGIU F. şi colab. — *Bull. Soc. Chim. France*, 1966, 2, 686.

29. COSTĂCHEL O., DOBRE V. — Rezumatele Conferinţei de chimie Timişoara, 1966.
30. PREOBRAJENSKI H. A., GENKIN E. H. — *Him. Org. Lek. Vesc. (Mosk.).*
31. CONSTANTINESCU D. GR., CONSTANTINESCU M., RETEZEANU M., OŢELEANU R. — *Arzneim. Forch.*, 1962, 12, 827.
32. CONSTANTINESCU D. GR., RETEZEANU M., OŢELEANU R., CONSTANTINESCU M., GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, 10, 587.
33. TODORUŢIU C., GAGIU F., MULEA R., CSAVASSY GH., VALAU G. — *Ann. Pharm. Franç.*, 1967, 25, 9 — 10.
34. GAGIU F., TODORUŢIU C., DAICOVICIU C., MULEA R., BINDER U. — *Arzneim. Forsch.*, 1967, 17, 1 551.
35. ROLLEN A., DEYSSON G. — *Ann. Pharm. franç.*, 1965, *23*, 3, 187.
36. NISTORESCU N. — Bacteriologia medicală, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.

Articol intrat în redacţie la 12.I.1973.

Indicele de clasificare : 546.17

RÉSUMÉ

Zenaida Cojocaru, Cornelia Todoruţiu, C. Nistor, M. Tămaş, I. Deac — RECHERCHES EFFECTUÉES DANS LA SÉRIE DE QUELQUES HÉTÉROCYCLES PENTAGONAUX AVEC AZOTE. NOTE V. À PROPOS DE L'OBTENTION ET DU COMPORTEMENT DE CERTAINS 2-R-5-CHLORE (IODE)-MÉTHYLE-1,3,4-OXYDIAZOLS

On a synthétisé une série de 2-R-5-chlore(iode)-méthyle-1,3,4-oxydiazols. On a étudié leur comportement en diverses réactions, le comportement vis-à-vis de la cellule végétale et des systèmes microbiologiques, par rapport aux composés correspondants acycliques N-acide-N′-chlore(iode)-acétyl-hydrasines. On présente certains rapports entre la structure chimique et l'activité biologique. Les substances synthétisées présentent de l'importance en tant que cystostatiques potentiels et comme matières premières pour l'obtention d'autres composés basés sur la mobilité de l'hallogène.

SUMMARY

Zenaida Cojocaru, Cornelia Todoruţiu, C. Nistor, M. Tămaş, I. Deac — STUDIES IN A SERIES OF PENTAGONAL HETEROCYCLES CONTAINING NITROGEN. NOTE V. ON THE OBTENTION AND THE BEHAVIOUR OF SOME 2-R-5-CHLORINE(IODINE)-METHYL-1,3,4-OXADIAZOLES

The authors synthesized a series of 2-R-5-chlorine(iodine)-methyl-1,3,4-diazoles and their behaviour was investigated in various reactions against the vegetal cell and the microbiological systems, as compared with the corresponding acyclic compounds (N-acid-N′-chlorine(iodine)-acetyl-hydrazine). Some relationships are presented, existing between the chemical structure and the biological activity. The synthesized substances are important as potential cytostatics and as raw materials for the obtention of other compounds due to the halogen mobility.

РЕЗЮМЕ

Зенаида Кожокару, Корнелия Тодоруциу, К. Нистор, М. Тамаш, И. Деак — ИССЛЕДОВАНИЕ РЯДА НЕКОТОРЫХ ПЕНТАГОНАЛЬНЫХ ГЕТЕРОЦКЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ АЗОТ. СООБЩЕНИЕ У. К ВОПРОСУ ПОЛУЧЕНИЯ И ПОВЕДЕНИЯ НЕКОТОРЫ) 2-Р-5-ХЛОР (ЙОД) —МЕТИЛ-1,3,4-ОКСИДИАЗОЛОВ

Авторы синтезировал ряд 2-R-5-хлор (йод)-метил-1,3,4-оксидазолов. Исследовалось их поведение вразличных реакциях (действие на растительную клемку и на микробиологические системы)—по сравнению с соответствующими ациклическими N-ацидэназин-хлор (йод) (ацетил-гидразиновых производными. Сообщаются некоторые отношения, существующие между химической структурой и биологической деятельностью. Синтезированные производные представляют важность в качестве потенциальных цитостатических препаратов, а также как сырье для получения других производных на основании подвижности галогена.

Contribuții la studiul conținutului alcaloidic din planta Sophora prodanii Anders. Identificarea și izolarea sparteinei *

Nadejda Pâslărașu, Anca Bădăuță-Tocan

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT *Prin cromatografia pe hîrtie s-au separat din partea supraterestră și rădăcina plantei* Sophora prodanii Anders, *un număr de 5 alcaloizi cu Rf : 0,22 ; 0,32 ; 0,55 ; 0,70 ; 0,81 ; și 6 din sămînță cu Rf : 0,22 ; 0,33 ; 0,55 ; 0,65 ; 0,71 ; 0,80. Dintre aceștia s-au identificat citisina și sparteina (Rf : 0,22 ; 0,55). Din partea supraterestră s-a izolat sparteina brută și s-a preparat sulfatul de sparteină, p.t. 149°C (Mikroheiztisch).*

Plante medicinale

Studiile referitoare la identificarea și izolarea citisinei (1—3) din planta *Sophora prodanii Anders*, coroborate cu datele referitoare la biosinteza alcaloizilor cu nucleu chinolizidinic în contextul cărora sparteina ar participa la biogeneza citisinei (4, 5) au impus efectuarea unui studiu mai aprofundat privind analiza cromatografică, a totalului alcaloidic și izolare a unor alcaloizi.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Separarea și identificarea alcaloizilor din specia *Sophora prodanii Anders* am realizat-o prin cromatografie ascendentă pe hîrtie, folosind ca fază staționară hîrtia Whatmann (2 M.N. 263), iar ca fază mobilă sistemul de solvenți (6, 7) modificat de noi : butanol, acid clorhidric, apă distilată (50 : 7,5 : 13,5). Soluțiile extractive cloroformice 5% au fost obținute (8) din toate organele degresate în prealabil cu eter de petrol.

TEHNICA DE LUCRU

Pe benzi de hîrtie cromatografică Whatmann 2 de 26/38 cm, la distanța de 2,5 cm de marginea inferioară s-au fixat punctele de strat, pe care s-au adus, cu ajutorul unei micropipete, cîte 0,02—0,05 ml din soluțiile extractive și soluțiile etalon 0,1% de citisină și sparteină în alcool etilic 96°.

* Comunicare prezentată la Consfătuirea cu tema : „Valorificarea superioară a plantelor medicinale", Tîrgu-Mureș, 4 iulie 1970.

După uscarea completă a cromatogramelor, la temperatura camerei (18—20°C) s-au menținut în atmosferă de solvenți 2 h, apoi s-au supus cromatografierii. După un interval de 52 h pe cromatogramele

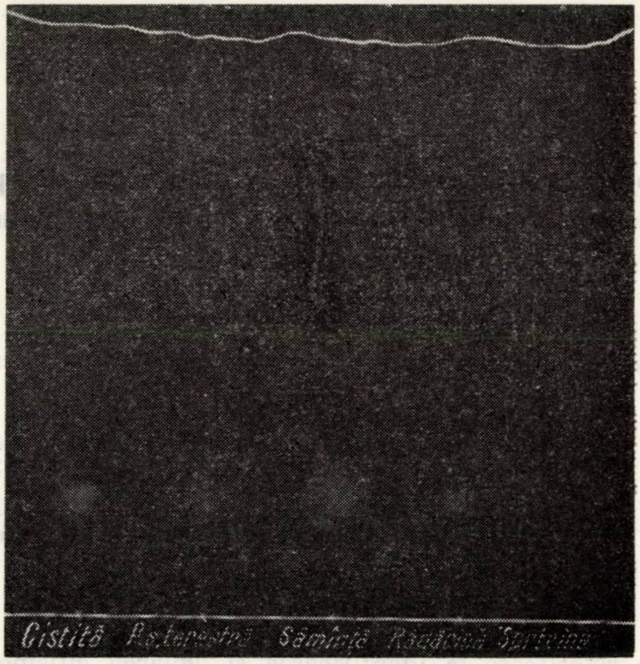


Fig. 1

relevate la U.V. s-au putut identifica (fig. 1) atît în rădăcină, partea supraterestră (frunză, tulpină), cît și în sămînță cîte un singur spot de fluorescență violetă cu Rf = 0,21—0,22 identic cu Rf-ul etalonului de citisină (fig. 1).

După relevarea cromatogramelor cu reactivul Dragendorff-Munier (fig. 2), s-au obținut în cazul rădăcinii și a părții supraterestre 5 spoturi alcaloidice separate la distanțe convenabile, colorate în portocaliu, cu Rf-urile : 0,21 ; 0,32 ; 0,55 ; 0,70 ; 0,80 și 6 spoturi alcaloidice în sămînță, cu Rf-urile : 0,22 ; 0,33 ; 0,55 ; 0,65 ; 0,71 ; 0,80.

Dintre acestea, spoturile cu Rf = 0,55, existente în organele vegetative studiate, corespund Rf-ului etalonului de sparteină 0,55. Cromatografierea soluțiilor extractive obținute din fruct au condus la evidențierea a 5 spoturi alcaloidice cu Rf-uri identice cu acelea ale părții supraterestre.

Din cromatografierea comparativă a soluțiilor extractive menționate mai sus se remarcă atît apariția celui de al șaselea spot alcaloidic S_4 (Rf = 0,65) în cazul sămînței, inexistent în celelalte organe, cît și faptul că unii alcaloizi predomină din punct de vedere cantitativ (fig. 1) (tabelul I) și anume : în partea supraterestră alcaloizii ce corespund spoturilor S_2 și S_3 (Rf = 0,32 și 0,55) în sămînță citisina S_1 (Rf = 0.22) și S_4 (Rf = 0,65), iar în rădăcină alcaloizii ce corespund spoturilor S_2 (Rf = 0,32) și S_4 (Rf = 0,70).

Rezultatele obținute în cadrul analizei cromatografice au determinat izolarea și caracterizarea fizico-chimică a sparteinei, alcaloid chinolizidinic cu importante proprietăți farmacodinamice.

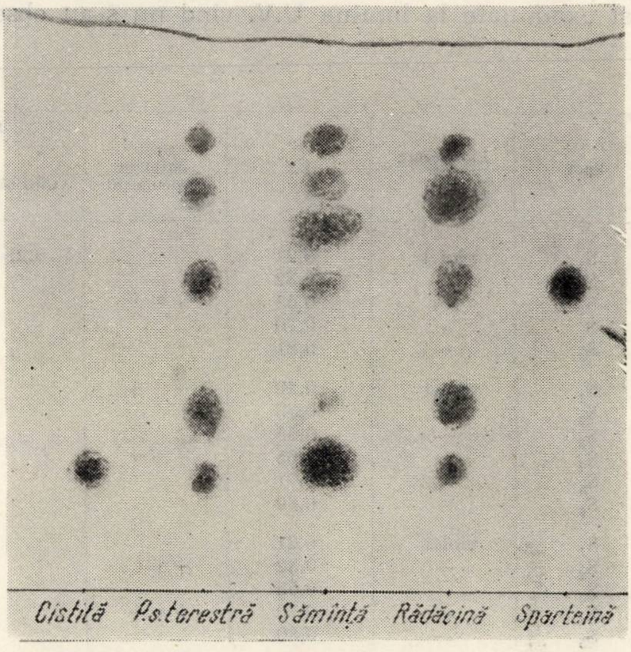


Fig. 2

IZOLAREA SPARTEINEI

Dintre metodele de izolare menționate în literatura de specialitate (9—12), ne-am orientat asupra metodei de extragere a alcaloidului prin antrenare cu vapori de apă direct din planta alcalinizată (11).

TEHNICA DE LUCRU

500 g parte supraterestră recoltată în perioada de înflorire, din poiana Chiurum Tarla, pădurea Babadag mărunțită (IV) s-au alcalinizat cu NaOH 10% pînă la pH 12 și s-au lăsat în repaus timp de 4—5 ore. După acest interval, materialul vegetal s-a antrenat cu vapori de apă, pînă ce o porțiune din distilat nu a mai participat cu reactivul Bertrand. Distilatul (3 000 cm) reținut în cca. 60 ml soluție diluată de H_2SO_4 (10%) s-a concentrat sub presiune redusă la o temperatură de cca. 50°C pînă la un volum de 40 ml.

Concentratul alcalinizat la pH 9—10 cu NH_4OH 10% s-a saturat apoi cu cca. 20 g clorură de sodiu și s-a epuizat în pîlnie de separare cu benzen, pînă cînd atît benzenul extractiv, cît și soluția apoasă nu au mai precipitat cu reactivul Bertrand. Din soluțiile benzenice ținute pe sulfat de sodiu anhidru s-a eliminat sub presiune redusă solventul.

În aceste condițiuni s-a obținut cca. 1,5 sparteină brută, sub forma unui lichid vîscos galben-portocaliu. Puritatea compusului izolat am verificat-o prin cromatografia radială de partiție, folosind ca fază sta-

ţionară hîrtia cromatografică Whatmann 2 (M.N. 263), 25/25 cm iar ca fază mobilă sistemul de solvenţi Butanol : HCl ; apă distilată (50 : 7,5 : 13,5).

După un interval de 25 de ore, cromatogramele developate şi uscate au fost examinate la lumina U.V. cînd nu s-au observat spoturi

Tabelul I

Organul studiat	Spot	Florescenţă U.V.	R.f.	Spot alcaloidic predominant	R.f. etalon	
					Citisină	Sparteină
Partea supraterestră	S_1	violet	0,21		0,21	0,55
	S_2	—	0,32	++		
	S_3	—	0,55	++		
	S_4	—	0,70			
	S_5	—	0,81			
Seminţe	S_1	violet	0,22	+++		
	S_2	—	0,33			
	S_3	—	0,55			
	S_4	—	0,65	+++		
	S_5	—	0,71			
	S_6	—	0,80			
Rădăcina	S_1	violet	0,21			
	S_2	—	0,32	++		
	S_3	—	0,55			
	S_4	—	0,70	+++		
	S_5	—	0,80			

Legenda : puţin evident +
evident + +
foarte evident + + +

fluorescente. Revelarea cu reactivul Dragendorff-Munier a condus la evidenţierea unui singur spot alcaloidic cu R.f. = 0,71—0,72 care corespunde cu acela al etalonului de sparteină (0,72).

PREPARAREA SULFATULUI DE SPARTEINĂ

Sparteina brută obţinută s-a dizolvat în acetonă (11), iar peste soluţia acetonică s-a adus picătură cu picătură, sub continuă agitare soluţia H_2SO_4 10% pînă la pH = 5,5 cînd am obţinut un precipitat cristalin de culoare albă. După mai multe purificări am obţinut sulfatul de sparteină cristalizat în formă de ace, p.t. = 149°C (Mikroheitztisch). Verificarea purităţii sulfatului de sparteină preparat am mai realizat-o şi prin cromatografie ascendentă, obţinînd spoturi cu Rf-uri identice (0,44) atît pentru sulfatul de sparteină preparat cît şi pentru sulfatul de sparteină etalon (fig. 3).

CONCLUZII

1. S-au pus în evidenţă, pe cale cromatografică în partea supraterestră şi în rădăcina speciei *Sophora prodanii Anders*, cîte 5 alcaloizi cu Rf : 0,21 ; 0,32 ; 0,55 ; 0,70 ; 0,81, iar în sămînţă 6 alcaloizi cu Rf : 0,22 ; 0,33 ; 0,55 ; 0,65 ; 0,71 ; 0,80.

2. S-a identificat cromatografic, pe lîngă citisina (Rf = 0,21), sparteina cu Rf = 0,55.

3. S-a izolat din partea supraterestră prin antrenare cu vapori de apă — sparteina şi s-a obţinut sulfatul de sparteină cristalizat în forme de ace fine p.t. = 149°C (Mikroheitztisch).

BIBLIOGRAFIE

1. PÂSLĂRAŞU NADEJA, SAFTA-NISTORICĂ-ANA — *Farmacia (Buc.)*, 1968, 16, 4, 219.
2. PÂSLĂRAŞU NADEJDA — *Farmacia (Buc.)*, 1968, 16, 12, 725.
3. PÂSLĂRAŞU NADEJDA, MADELENA PALADE, ANCA BĂDĂUŢĂ TOCAN — Localizarea şi dozarea totalului alcaloidic din specia *Sophora prodanii Anders* (în curs de publicare — rev. Farmacia).
4. BOIT H. — Ergebnisse der Alkaloid-Chemie, Ed. Akad. Berlin, 1961, 177.
5. TICŞA I. — Teză de doctorat, I.M.F., Bucureşti, 1968.
6. HAIS I. M., MACEK K. — Cromatografia pe hîrtie, Ed. tehnică, Bucureşti, 1960, 568.
7. SIGENOBU, OKUDA şi colab. — în C.A., 1965, *63*, 7 059.
8. KLEIN G. — Handbuch der Pflanzenonalyse, Ed. Springer, Viena, 1933, IV/1, 574.
9. HOUDÉ M. A. — *J. pharm. chim.*, 1886, *13*, 39.
10. HAMERSLAG F. E. — Beilstein Handbuch der organischen Chemie, 1954, *4*, 23, 97.
11. CIONGA EM., CUCU V., TARPO EL. — *Farmacia (Buc.)*, 1957, *4*, 2, 105.
12. STALL A., JUKER E. — Ullmannus Encyklopädie der technischen Chemie, 1953, 3, 200.

Indicele de clasificare : 615.32 Sophora prodanii Anders

RÉSUMÉ

Nadejda Pâslăraşu, Anca Băduţă-Tocan — CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE DE LA TENEUR EN ALCALOÏDES DE LA PLANTE SOPHORA PRODANII ANDERS. L'IDENTIFICATION ET L'ISOLEMENT DE LA SPARTÉÏNE

Par la chromatographie sur papier on a séparé à partir de la portion supraterrestre et de la racine de la plante *Sophora prodanii Anders,* un nombre de 5 alcaloïdes avec Rf : 0,22 ; 0,32 ; 0,55 ; 0,70 ; 0,81 ; et 6 à partir de la graine avec Rf : 0,22 ; 0,33 ; 0,55 ; 0,65 ; 0,71 ; 0,80. Parmi ceux-ci on a identifié la cytisine et la spartéïne (Rf : 0,22 ; 0,55). À partir de la portion supraterrestre on a isolé la sparteïne brute en on a préparé le sulfate de spartéïne point de fusion 149°C (Mikroheitztisch).

ZUSAMMENFASSUNG

Nadejda Pâslăraşu, Anca Băduţă-Tocan — BEITRÄGE ZUR UNTERSUCHUNG DES ALKALOIDGEHALTES DER PFLANZE SOPHORA PRODANII ANDERS. IDENTIFIZIERUNG UND ISOLIERUNG DES SPARTEINS

Durch Papierelektrophorese trennte man aus dem Teil oberhalb der Ende sowie aus den Wurzeln von *Sophora prodani Anders* 5 Alkaloide mit Rf : 0,22 ; 0,32 ; 0,55 ; 0,70 ; 0,81 und 6 aus dem mit Rf : 0,22 ; 0,33 ; 0,55 ; 0,65 ; 0,71 ; 0,80.

Unter diesen identifizierte man Cytisin und Spartein (Rf : 0,22 ; 0,55). Aus dem Teil oberhalb der Erde isolierte man rohes Spartein und präparierte Sparteinsulfat, p.t. 149°C (Mikroheiztisch).

SUMMARY

Nadejda Pâslăraşu, Anca Băduţă-Tocan — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE ALKALOIDIC CONTENTS OF SOPHORA PRODANII ANDERS. IDENTIFICATION AND ISOLATION OF SPARTEINE

The authors have separated with the aid of paper chromatography a number of 5 alkaloids from the supra-terrestrial parts and the roots of *Sophora prodanii Anders*. These alkaloids had the following Rf : 0,22 ; 0,32 ; 0,55 ; 0,70 ; 0,81. A number of 6 alkaloids were separated from the seeds of the plant, with the following Rf : 0,22 ; 0,33 ; 0,55 ; 0,65 ; 0,71 ; 0,80. Of these were identified cytisine and spartein (Rf : 0,22 and 0,55 respectively). From the supra-terrestrial part raw sparteine was isolated of which sparteine sulphate was prepared with a melting point of 149°C (Mikroheiztisch).

РЕЗЮМЕ

Надежда Пыслэрашу, Анка Бэдуце-Токан — К ВОПРОСУ СОДЕРЖАНИЯ АЛКАЛОИДОВ В РАСТЕНИИ SOPHORA PRODANII ANDERS. ИДЕНТНФИКАЦИЯ И ВЫДЕЛЕНИЕ СПАРТЕНИА

При помаци хроматографии на бумаге авторы, из надпочвенной части и из корней растения *Sophora prodanii Anders* выделили 5 алкалоидов с Rf = 0,22; 0,32; 0,55; 0,70; 0,81; и 6 алкалоидов из семян с Rf = 0,22, 0,33, 0,55, 0,65, 0,71, 0,80. Среди них были идентифицированы цитизин и спартеин Rf = 0,22; 0,55). Из надпочвенной части растения был выделен неочищенны-спартеин и был прготовлен сульфат спартеина с точкой плавления 149° (Mikroheiztisch).

Asupra unor experiențe de intoxicație cu sulfat de beriliu

Irina Bucurescu, Teodor Stan

Facultatea de farmacie, I.M.F. București

REZUMAT *Se studiază variația de timp a numărului de animale din două loturi a cîte 40 de șobolani, supuse unor experiențe de intoxicație cu sulfat de beriliu.*

Cele două experiențe studiate au caracteristici foarte diferite. În cazul intoxicației cronice se constată variații accentuate ale numărului de animale, la anumite intervale de timp. În cazul intoxicației subacute, numărul de animale descrește în timp ; se găsește, empiric, că această variație poate fi descrisă printr-o lege excepțională, care se pretează unei interpretări sta'istice.

Șobolan
Sulfat de beriliu
Intoxicație cronică

1. INTRODUCERE

Beriliul este unul dintre elementele chimice care prezintă în ultimul timp o importanță mare din punct de vedere industrial. Aceasta a determinat numeroase studii ale sale din punct de vedere toxicologic, întrucît este foarte cert că atît elementul Be, cît și toți compușii săi, chiar și cei insolubili, prezintă o foarte mare periculozitate toxică. Investigațiile privesc desigur cazurile de intoxicație profesională, dar și studii efectuate pe animale de experiență.

Ne vom referi, în cele ce urmează, la rezultatele unor asemenea experiențe de intoxicație cu sulfat de beriliu (1). Acesta este cel mai toxic compus solubil al beriliului.

Aspectele histopatologice și histochimice ale experiențelor sînt considerate în (1). Vom trata aici un alt aspect al lor, și anume, modul de manifestare în timp al efectelor intoxicației.

2. EXPERIENȚELE

Ca animal de experiență s-a folosit șobolanul alb, în greutate medie de 125 g. S-au folosit mai multe moduri de administrare a substanței toxice, spre deosebire de calea în general abordată în asemenea experimentări, cea respiratorie. Astfel căile de experimentare au fost : injecții intramusculare, injecții intraperitoneale și peroral.

Folosind o tehnică adecvată, s-a putut detecta existența beriliului, în diverse cantități, în toate organele colectate pentru studiu, de la animalele sucombate : creier, plămîn, miocard, ficat, splină și rinichi. Prezența beriliului în toate aceste organe este certă ; totuși nu s-a putut

face o interpretare statistică adecvată a datelor experimentale (cantitatea de beriliu/gram de organ) întrucît acestea prezintă, pentru cazurile studiate, o mare variație.

Desigur însă, în cazul unei statistici mai bogate (în cazul de față, numărul animalelor de la care s-au colectat organe, în vederea determinării cantității de beriliu n-a depășit 6 pentru fiecare gen de experiment), ar fi posibilă și o asemenea prelucrare, cu concluzii interesante privind atît comportarea medie, cît și abaterile individuale constatate.

Metodele de intoxicație pe care le vom discuta mai departe sînt intoxicația cronică și cea subacută.

În prima experiență (intoxicația cronică), efectuată pe un număr de 40 de animale, s-a administrat zilnic 1 ml soluție de $BeSO_4$ 1%₀ pe cale alimentară.

În cea de a doua experiență (intoxicația subacută), efectuată pe un lot de 40 de animale, s-a administrat intramuscular, din 2 în 2 zile, cîte 1 ml soluție de $BeSO_4$ 1%₀.

3. REZULTATE ȘI DISCUȚII

În ambele experiențe, animalele au sucombat la un timp variabil. În tabelele I și II se indică variația în timp a numărului de animale supraviețuitoare. Într-o interpretare absolut calitativă, putem spune că în intoxicația produsă deosebim două tipuri de reacții caracteristice : una rapidă, letală, care se manifestă la indivizii mai sensibili, și alta mai lentă, care se manifestă cu întîrziere, la indivizii mai rezistenți.

Este clar însă, dintr-o comparare a tabelelor I și II, că comportarea în timp a celor două loturi de animale este complet diferită. O discuție mai adecvată se poate face studiind grafic dependența de timp a numărului de animale supraviețuitoare.

Tabelul I

Variația în timp a numărului de animale din lotul supus experienței de intoxicație cronică

(a)	0	5	12	22	23	26	27	28	30	32	33	35	36	38	51
(b)	40	38	37	36	35	34	33	32	31	30	29	27	26	23	22
(a)	78	90	93	136	141	142	144	175	180	210	211	232	235		
(b)	21	20	19	18	15	13	10	8	5	4	3	2	0		

(a) – număr de zile.
(b) – număr de animale supraviețuitoare.

Tabelul II

Variația în timp a numărului de animale din lotul supus experienței de intoxicație subacută

(a)	0	5	6	8	9	10	11	12	13	14	17	19	20	25	28
(b)	40	39	33	31	30	29	25	22	20	17	14	12	10	8	7
(a)	30	34	37	40											
(b)	5	4	2	0											

(a) – număr de zile.
(b) – număr de animale supraviețuitoare.

INTOXICAȚIA CRONICĂ

Figura 1 *(a)* reprezintă, sub formă de histogramă, această dependență, în cazul modelului de intoxicație cronică. Caracteristica esențială a acestei curbe o constituie variațiile bruște ale numărului de animale constatate după aproximativ 32, 143 și 175 de zile de la începerea experienței. Cele trei variații pronunțate sînt și mai vizibile în figura 1 *(b)*, unde se prezintă, tot ca funcție de timp, mărime $\Delta N/\Delta t$: numărul de

animale sucombate pe unitate de timp (aici s-a ales un interval de timp $\Delta t = 5$ zile), deci aproximativ, derivata I, cu semn schimbat, a curbei din figura 1 *(a)*. Cele trei maxime ale acestei histograme punctează momentele de variație bruscă a numărului de animale din lot. Ele însumează un număr de 14, 9 și respectiv 5 animale. Deci, în afară de circa

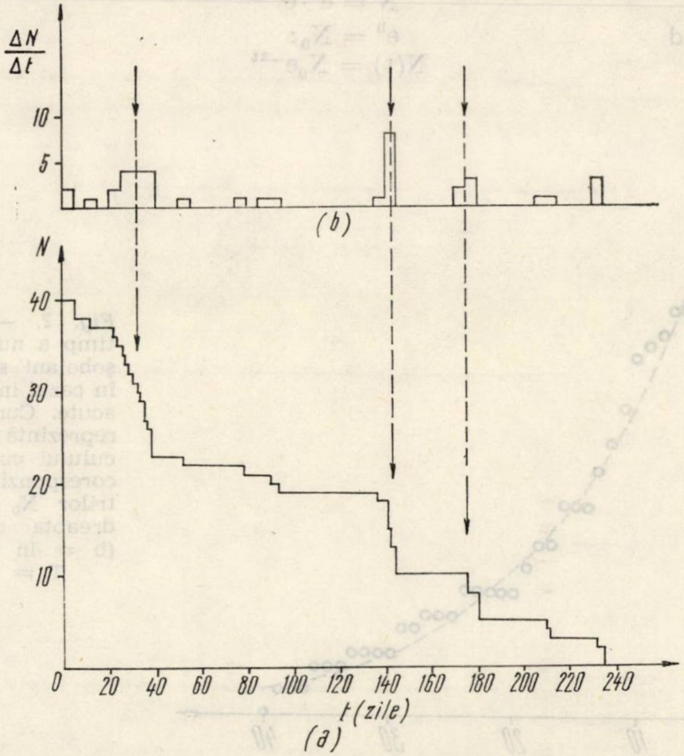


Fig. 1. — (a) — Variația numărului de șobolani supraviețuitori N cu timpul, în cazul intoxicației cronice ; (b) — numărul de animale sucombate, numărate la intervale de cîte 5 zile, în cadrul aceleiași experiențe.

30% din animale, care au prezentat cazuri de sucombări izolate, la diverse intervale de timp, restul se clasează în trei grupe, care au sucombat într-un interval de timp relativ strîns la 32, 143 și respectiv 175 de zile de la începutul experienței. Modul formării celor trei grupe de animale este posibil să fi depins de caracteristici individuale, care au selectat un anumit tip de reacție (de exemplu, acumularea toxicului, cu precădere într-un anumit organ).

INTOXICAȚIA SUBACUTĂ

În figura 2 este prezentată variația în timp a numărului de animale supuse experienței de intoxicație subacută. Există două diferențe semnificative față de cazul prezentat în figura 1 : prima este variația mult mai rapidă în timp ; a doua caracterul descrescător monoton al curbei. Acest ultim aspect ne-a sugerat și o formă matematică simplă care să reproducă variația mediei constatată.

În figura 3 se folosește o reprezentare în coordonate semilogaritmice, adică pe ordonată s-a luat logaritmul neperian al lui N. Se observă

imediat că variația lui ln N cu timpul este practic liniară, adică cu timpul:

$$\ln N = -at + b \quad (1)$$

unde a, b sînt două constante pozitive (semnul minus indică panta descrescătoare a dreptei). Prin exponențiere, din (1) rezultă:

$$N = e^b \cdot e^{-at}$$

sau, notînd

$$e^b = N_0:$$

$$N(t) = N_0 e^{-at} \quad (2)$$

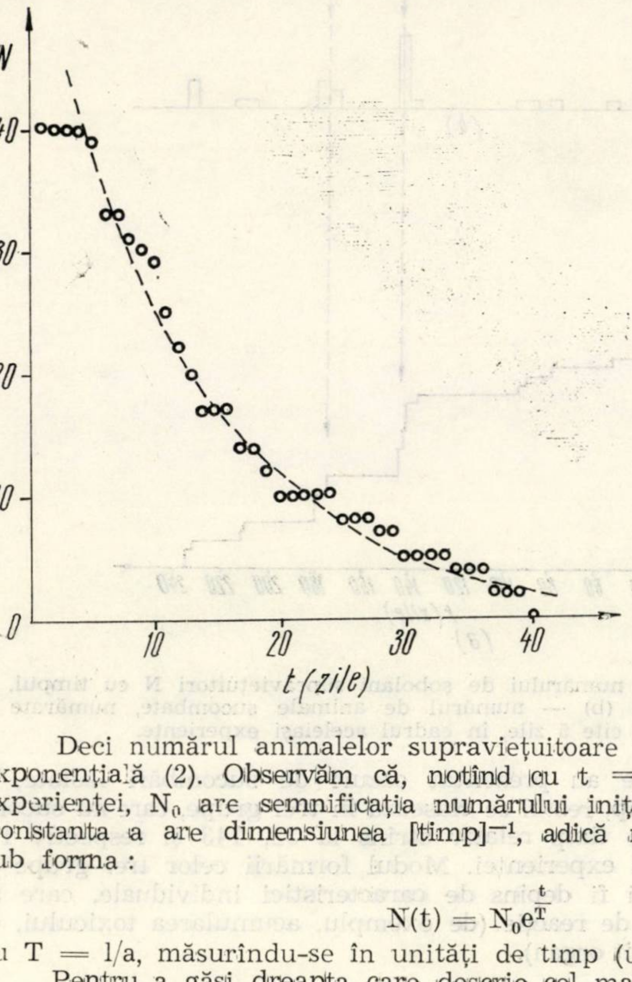


Fig. 2. — Variația în timp a numărului N de șobolani supraviețuitori, în cazul intoxicației subacute. Curba întreruptă reprezintă rezultatul calculului cu formula (2′), corespunzînd parametrilor N_0 și t dați de dreapta din figura 3 ($b = \ln N_0 = 4{,}04$ și $T = 12{,}6$ zile).

Deci numărul animalelor supraviețuitoare variază în timp după o exponențială (2). Observăm că, notînd cu $t = 0$ momentul începerii experienței, N_0 are semnificația numărului inițial de animale din lot. Constanta a are dimensiunea $[\text{timp}]^{-1}$, adică mai putem scrie (2) și sub forma:

$$N(t) = N_0 e^{\frac{t}{T}} \quad (2')$$

cu $T = 1/a$, măsurîndu-se în unități de timp (un timp „caracteristic").

Pentru a găsi dreapta care descrie cel mai bine punctele experimentale (fig. 3) am folosit metoda celor mai mici patrate (2). Coeficienții calculați sînt $b = 4{,}04$ și $T = 12{,}6$ zile. Dreapta (1) corespunzătoare descrie bine punctele experimentale. Desigur, este de așteptat că pentru o experiență cu o statistică mai bună (un lot mai numeros de animale), abaterile constatate de la dreaptă să fie mai mici.

Exponențiala (2′) calculată din coeficienții găsiți este reprezentată cu linie întreruptă în figura 2. Remarcăm că, deși în calculul valorilor a și b (respectiv T și N_0) am folosit toate punctele experimentale, nu putem descrie prin legea (2) și punctele corespunzătoare primelor 3—4

zile, cînd numărul de animale s-a păstrat constant. Mai exact, legea exponențială începe să fie valabilă abia după un anumit timp t_0, necesar acumulării unei anumite doze minime de toxic :

$$N(t) = \begin{cases} N_0 & , 0 \leq t \leq t_0 \\ N_0 e^{-\frac{t - t_0}{T}} & , t > t_0 \end{cases} \qquad (3)$$

Aici $t_0 \approx 4$ zile, T are valoarea găsită mai sus (12,6 zile), iar $N_0 = 40$, adică are valoarea corectă, a numărului inițial de animale.

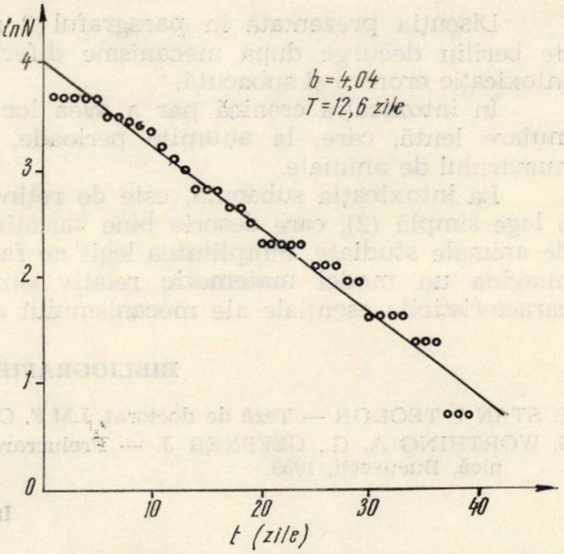


Fig. 3. — Reprezentarea semilogaritmică a graficului din figura 2.
Linia dreaptă este găsită prin metoda celor mai mici pătrate, parametrii săi sînt indicați pe figură (vezi textul).

Este interesant faptul că, în ciuda variabilității mari în comportarea individuală față de toxic, chiar în cazul unui lot relativ mic de animale, se poate găsi o expresie matematică simplă, care descrie surprinzător de bine variația medie în timp a ansamblului studiat. Simplitatea legii ne poate conduce la o imagine nouă asupra mecanismului intoxicației. Dacă diferențiem formula (2) (sau a doua parte a formulei) (3), obținem :

$$dN = - N(t).\ a.dt$$

sau

$$-\frac{dN}{N(t)} = a \cdot dt \qquad (4)$$

Întrucît (—dN) are semnificația numărului de animale sucombate în intervalul de timp *dt*, la timpul *t*, din cele N(t) animale supraviețuitoare, formula (4) poate fi citită astfel : la orice moment t, probabilitatea ca în intervalul mic de timp *dt* să se producă un „eveniment" (să sucombe un animal) este proporțională (prin constanta a) cu dt. Cu alte cuvinte, dacă ne alegem un interval de observație *dt* constant, la orice timp există o aceeași posibilitate să constatăm un eveniment (sau încă : probabilitatea pe unitatea de timp este independentă de timp).

Legea (2) și interpretarea statistică pe care ne-o oferă forma ei diferențială (4) este foarte familiară în fizica nucleară. Este exact legea

dezintegrării radioactive, adică cea care descrie variaţia în timp a unui număr de nuclee radioactive.

Totuşi, această analogie nu poate merge pînă la a ne furniza şi proveniența constantei a (sau, echivalent, a timpului caracteristic T). Ca şi în teoria dezintegrării radioactive, aceasta trebuie să rezulte din calcule bazate pe legi, după care (presupunem că) se desfăşoară fenomenul respectiv.

4. CONCLUZII

Discuţia prezentată în paragraful 3 arată că intoxicaţia cu sulfat de beriliu decurge după mecanisme diferite în cazul experienţelor de intoxicaţie cronică şi subacută.

În intoxicaţia cronică par a avea loc în principal procese de acumulare lentă, care, la anumite perioade, provoacă variaţii bruşte ale numărului de animale.

La intoxicaţia subacută, este de reţinut că s-a putut găsi, empiric, o lege simplă (2), care descrie bine variaţia medie în timp a numărului de animale studiate. Simplitatea legii ne face să presupunem că se poate imagina un model matematic relativ simplu care să reproducă bine caracteristicile esenţiale ale mecanismului acestui gen de intoxicaţie.

BIBLIOGRAFIE

1. STAN I. TEODOR — Teză de doctorat, I.M.F. Cluj, 1968.
2. WORTHING A. G., GEFFNER J. — Prelucrarea datelor experimentale, Ed. tehnică, Bucureşti, 1959.

Indicele de clasificare : 615.9:546.45

RÉSUMÉ

Irina Bucuresco, T. Stan — À PROPOS DE QUELQUES EXPÉRIENCES D'INTOXICATION À SULFATE DE BÉRILIUM

On étudie la variation — en temps — du nombre d'animaux appartenant à deux groupes formés de 40 rats chacun, qui ont été soumis à des expériences d'intoxication au sulfate de Berilium.

Les deux expériences étudiées présentent des traits caractéristiques fort différents. En cas d'intoxication chronique on constate des variations accentuées du nombre d'animaux, à certains intervalles de temps. En cas d'intoxication subaiguë, le nombre d'animaux décroît avec le temps ; on trouve, de façon empirique, que cette variation peut être décrite par une loi exponentielle, qui se prête à une interprétation statistique.

РЕЗЮМЕ

Ирина Букуреску, Т. Стан — К ВОПРОСУ НЕКОТОРЫМ В ОБЛАСТИ ОТРАВАНИЯ СУЛЬФАТОМ БЕРЛЛИЯ

Авторы исследовали изменения во времени числа подопытных животных из 2 групп, каждая по чо крыс, подвергавшихся отравлениям сульдатом бериллия.

Эти опыты дали весьма различные результаты. При хронических интоксикациях сульфатом бериоллия были отмечены выраженные вариации числа животных спустя определенные промежутки времени. В случае подострых интоксикаций число животных снижалось в течение определенного периода времени. Эмпирически было установлено, что эти вариации могут происходить согласно определенному закону и они могут статистически быть интерпретированы.

MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1983

[library stamp]

CONTENTS

Page

Original Contributions. Experimental Studies

I. Ciulei, Elena Samborschi — *The study of cyto-toxicity of extracts prepared from Euphorbia salicifolia Host., on radicular meristema of Triticum vulgare vil., Lupinus albus L. and Alium cepa L.* 641

E. Cionga, Victoria Ursu-Kenyeres, I. Ursu-Kenyeres, Ileana Chiriță — *Infra-red spectral analysis of 1-hydroxi-methyl-colchicine carbamates N-substituted with alkyl radicals* 649

A. Rub-Saidac, V. Filipaș, C. Poliniceanu, O. Bugnariu, S. Bergner — *Pharmaceutical forms for external use with an active product extracted from the Stobor peat. II. Onguents and brush-applications* 657

Maria H. Peter, G. Racz, M. Peter — *The pharmacognostic study of anti-diarrhea infusions* 671

Zenaida Cojocaru, Cornelia Todoruțiu, C. Nistor, M. Tămaș, I. Deac — *Studies in a series of pentagonal heterocycles containing nitrogen. Note V. On the obtention and the behaviour of some 2-R-5-chlorine (Iodine)-methyl-1,3,4-oxadiazoles* 679

Nadejda Pâslărașu, Anca Băduță-Tocan — *Contributions to the study of the alcaloid contents of Sophora prodanii Anders. Identification and isolation of sparteine* 693

Irina Bucurescu, T. Stan — *On some experiments concerning berillium sulphat intoxications* 699

Reviews

Surveys

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

И. Чулей, Елена Самборски — *Исследования по вопросу цитотоксичности некоторых вытяжек, приготовленных из Euphorbia sacilifolia Host., на корневые системы Triticum vulgare vil., Lupinus albus L., Alium Cepa L.* 641

Е. Чонга, Виктория Урсу-Кениереш, И. Урсу-Кениереш, Иляна Кирицэ — *Спектральный анализ в инфракрасных лучах 1-гидрокси-метил-карбонатов колхицида N-замещенных алкиловыми радикалами* 649

А. Руб-Сайдак, В. Филипаш, К. Поличичану, К. Бугнариу, Е. Бергнер — *Аптечные формы для наружного применения, содержащие вытяжки из торфа. Сообщение II. Мази и жидкости для смазывания* 657

Мария Х. Петер, Г. Рачь, М. Петер — *Фармакогнозическое исследование чаев потив поносов* 671

Зенаида Кожокару, Корнелия Тодоруциу, П. Нистор, М. Тэмаш, И. Деак — *Исследование ряда пентагональных гетероциклов, содержащих азот. Сообщение У. К вопросу получения и поведения некоторых 2-R-5-хлор (йод)-метил-1,3,4-оксадиазолов* 979

Надежда Пыслэрашу, Анка Бедуца-Токан — *К вопросу содержания алкалоидов в растении Sophora prodanii Anders. Идентификация и выделение спартеина* 693

Ирина Букуреску, Теодор Стан — *К вопросу некоторым в области отравления сулфатом бериллия* 699

Рецензии

Рефераты

FARMACIA Nr. 11/1973

1974 APR 03

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

I. Ciulei, Elena Samborschi — *Studiul citotoxicității unor extracte preparate din Euphorbia salicifolia Host., asupra meristemelor radiculare de Triticum Vulgare vil., Lupinus albus L. și Alium cepa L.* . . . 641

E. Cionga, Victoria Ursu-Kenyereș, I. Ursu-Kenyereș, Ileana Chiriță — *Analiza spectrală în infraroșu a carbamaților 1-hidroxi-metil-colchicinei N-substituiți cu radicali alchilici* . . . 649

A. Rub-Saidac, V. Filipaș, C. Poliniceanu, O. Bugnariu, E. Bergner — *Forme farmaceutice de uz extern cu un produs extractiv din Turba de Stobor. II. Unguente și pensulații* . . . 657

Maria H. Péter, G. Rácz, M. Péter — *Studiul farmacognostic al ceaiului antidiareic* . . . 671

Zenaida Cojocaru, Cornelia Todoruțiu, C. Nistor, M. Tămaș, I. Deac — *Cercetări în seria unor heterocicli pentagonali cu azot. Nota. V. Asupra obținerii și comportării unor 2-R-5-clor (Iod) metil-1,3,4,-oxadiazoli* . 679

Nadejda Pâslărașu, Anca Bădăuță-Tocan — *Contribuții la studiul conținutului alcaloidic din planta Sophora prodanii Anders. Identificarea și izolarea sparteinei* . . . 693

Irina Bucurescu, Teodor Stan — *Asupra unor experiențe de intoxicație cu sulfat de beriliu* . . . 699

Recenzii

Referate

„Taxele poștale plătite în numerar pe anul 1973, conform aprobării D.P.D.P. Nr. 137/7225/1972"

I.P.I. — c. 3311

41.500

Lei 6

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

REFERÁLVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACŢIE:

Redactor responsabil: prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct: prof. E. CIONGA
Secretari de redacţie: conf. ŞT. TAMAŞDAN
farm. VASILICA-TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEŞAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, prof. D. CONSTANTINESCU, prof. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), prof. L. ENESCU (Iaşi), conf. Z. FARŞIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg.-Mureş), farm. M. LUPAŞ, farm. AL. MATEI (Piteşti), prof. GH. NICULESCU, conf. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ŞTEFĂNESCU, conf. N. ŢUCHEL

12

DECEMBRIE 1973

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA
Bucureşti, str. Progresului 8—10, sectorul VII
Telefon 13.89.73

AVIZ IMPORTANT

În atenţia cititorilor revistelor publicate de U.S.S.M.

*Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale publică un număr de 16 reviste de specialitate. Pentru a **vă asigura întreaga colecţie** a revistelor care vă interesează, abonaţi-vă din timp, deoarece revistele se difuzează numai pe bază de abonamente, al căror cost este arătat în tabelul de mai jos:*

Nr. crt.	TITLUL REVISTEI	Nr. de apariţii anuale	Costul unui abonament anual
1.	CHIRURGIA	12	120
2.	DERMATO-VENEROLOGIA	6	96
3.	FARMACIA	12	72
4.	FTIZIOLOGIA	6	72
5.	IGIENA	12	96
6.	MEDICINA INTERNĂ	12	108
7.	BACTERIOLOGIA, VIRUSOLOGIA, PARAZITOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA	6	72
8.	MUNCA SANITARĂ	12	36
9.	NEUROLOGIA, PSIHIATRIA, NEUROCHIRURGIA	6	84
10.	OBSTETRICA ŞI GINECOLOGIA	6	72
11.	ONCOLOGIA ŞI RADIOLOGIA	6	72
12.	OTO-RINO-LARINGOLOGIA-OFTALMOLOGIA	6	72
13.	PEDIATRIA	6	48
14.	REVISTA SANITARĂ MILITARĂ	6	48
15.	STOMATOLOGIA	6	60
16.	VIAŢA MEDICALĂ	24	144

***Nu se fac abonamente prin factorii poştali, iar publicaţiile nu** se vor găsi de vînzare la librării, chioşcuri de difuzare a presei, Editura medicală sau U.S.S.M.*

Abonamentele pe anul 1974 se fac numai pe un an întreg, plătindu-se anticipat şi integral costul lor.

Abonamentele se primesc la filialele U.S.S.M., între 1.X. şi 15.XII.1973.

***Instituţiile care nu dispun de fonduri în trimestrul IV** pot să facă abonamente prin comandă fermă, pe care o trimit prin filialele U.S.S.M., în aceeaşi perioadă, **cu obligaţia de a achita costul acestora în trimestrul I. 1974,** indicînd în comandă contul de virament al instituţiei respective.*

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8—10 Telefon 13.89.73

VOLUMUL XXI Numărul 12 DECEMBRIE 1973

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Produse de aminoliză ale oxazolonelor susceptibile de a lua conformații farmacodinamic active (Nota II) : ciclohexamide, piperidide și morfolide

I. Lupșa, Maria Mihăilescu

Disciplinele de biochimie și farmacologie, I. M. Timișoara

REZUMAT *După câteva considerațiuni generale privind conformațiile „scaun" și „baie" sînt prezentate conformațiile reale ale : ciclohexilaminei, piperidinei și morfolinei, substanțe de la care s-au obținut 6 tipuri de produse prin deschiderea a două serii de oxazolone. Acțiunea farmacodinamică a unora dintre ei, cercetată de autori arată că produșii pot fi integrați în categoria inhibitorilor sistemului nervos central. Acțiunea în parte, s-ar putea atribui și capacității radicalilor celor trei amine aliciclice, de a lua cu ușurință conformația potrivită structurii situsului receptor.*

Oxazolone

1. CONSIDERAȚIUNI TEORETICE PRIVIND CONFORMAȚIILE „SCAUN, BAIE"

În lucrarea anterioară (1), referitoare la obținerea unor produse susceptibile de a lua conformații farmacodinamic active au fost prezentați cîțiva derivați ai dietanolaminei, a căror capacitate de a lua astfel de conformații se datora posibilității de răsucire a grupărilor de atomi în jurul unei axe de torsiune aflată într-un sistem deschis.

În această notă vom descrie alți derivați obținuți prin deschiderea aminolitică a două serii de oxazolone, corespunzătoare structurilor generale Ia și Ib, cu trei amine aliciclice : ciclohexalamina (II), piperidina (III) și morfolina (IV), a căror axă de torsiune se află într-un sistem închis.

Pentru o mai ușoară urmărire a problemei vor fi prezentate cîteva noțiuni teoretice privind conformația moleculară într-un sistem închis și cunoștințele referitoare la conformațiile celor trei amine.

Folosită pentru prima dată de către Barton (2), sub numele de analiză conformaţională, ca metodă de lucru, conformaţia moleculară a fost definită de către acesta ca : „orientarea spaţială a atomilor unei molecule ce nu poate fi suprapusă peste alte orientări ale aceleiaşi molecule“ sau cu o tendinţă generalizatoare drept : „caracterizarea (3) orînduirii spaţiale a grupărilor de atomi în raport cu o axă de torsiune“.

O astfel de axă de torsiune, situată într-un sistem închis, posedă ciclurile hexaatomice, care sînt susceptibile, principal, să adopte cele două conformaţii „scaun“ şi „baie“ sau „vană“, dintre care Hassel (4) arată că prima este energetic privilegiată, fiind total lipsită de tensiune. Pe de altă parte în această conformaţie legăturile C—H, respectiv C—R sînt de două tipuri, şase din ele fiind orientate „axial“ (a) iar celelalte şase „ecuatorial“ (e).

Cercetările efectuate pe o serie de autori, cu privire la conformaţiile : piperidinei PIP (III) (5, 6, 7), morfolinei MF (IV) (8) şi a ciclohexilaminei CHA (II) (9) arată că atît ele cît şi derivaţii lor N-substituiţi, apar în conformaţia „scaun“, iar H sau R de la N sînt orientaţi, preferenţial în poziţia ecuatorială ca în fig. 1 (a, b, c.).

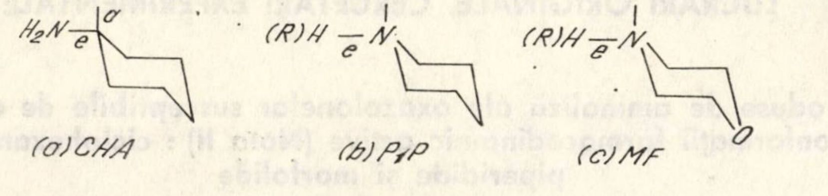
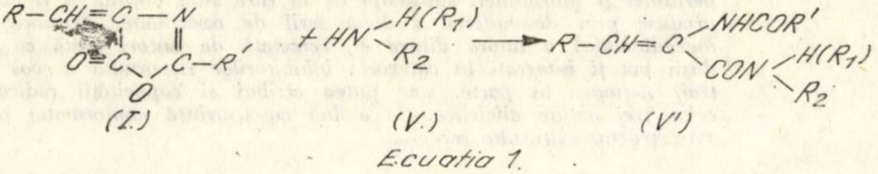


Fig. 1

2. OBŢINEREA PRODUSELOR

Aminele primare şi secundare (V) deschid în general cu mare uşurinţă ciclul oxazolonelor (I) formînd amidele respective (V') conform ecuaţiei 1.



Ecuaţia 1.

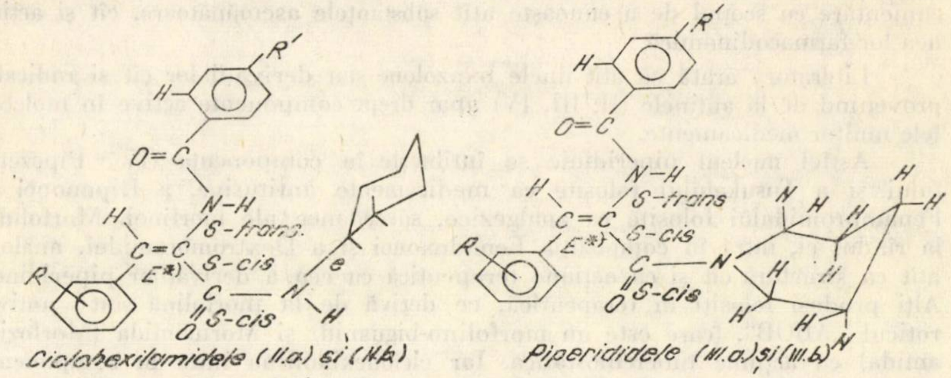
Prin acţiunea aminelor II, III şi IV asupra celor două serii de oxazolone (Ia) şi (Ib) au fost preparate (10, 11, 12) următoarele amide : ciclohexilamidele II a şi II b, piperididele III a şi III b şi morfolidele IV a şi IV b.

Compuşii sintetizaţi au fost caracterizaţi din punct de vedere fizico-chimic. Ei posedă caracteristicile generale ale amidelor fiind substanţe solide, cristalizate, incolore sau slab colorate în galben, cu puncte de topire ridicate, insolubile în apă, puţin solubile în solvenţi organici obişnuiţi, dar destul de solubile în dimetilformamidă, dioxan şi în alcoolii polivalenţi : etilenglicol, propilenglicoli (1, 2- şi 1, 3-) şi glicerol.

3. STRUCTURA PRODUŞILOR SINTETIZAŢI

Analizele elementare : C, H, N, Cl (10, 11, 12) cît şi determinările de masă moleculară efectuate asupra derivaţilor sintetizaţi atestă pe deplin compoziţia acestora. Iar spectrele de absorbţie în IR (înregistrate dar încă nepu-

blicate) coroborate cu datele din literatură privind structura oxazolonelor (13, 14, 15) și cea a aminelor (5, 9) cu care s-a făcut deschiderea permit a se trage concluzia că produsele au o structură tridimensională, cea mai probabilă părînd a fi cea reprezentată prin formulele proiective din fig. 2, unde R sînt cei indicați în tabelul 1, iar R' la derivații (Ia—IVa) = H și la derivații (Ib—IVb) = $NHCOCH_3$.



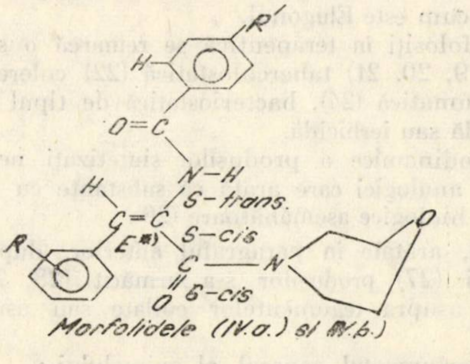


Fig. 2

*) E de la „entgegen" = opus (în limba germană) E și Z fiind notațiile generalizatoare pentru diastereomeri, conform „regulii standard de succesiune" elaborată de Cahn, Ingold și Prelog (16).

Tabelul I

Ciclohexilamidele, piperididele și morfolidele cercetate

Numărul produsului	Tipul de structură al produsului	R –
1	II a	C_6H_5-
2	II b	$4-CH_3-O-C_6N_4-$
3	II b	$2-ClC_6H_4-$
4	III a	C_6H_5-
5	III a	$4-(CH_3)_2N-C_6H_4-$
6	III a	$C_6H_5-CH=CH=-$
7	III b	$4-ClC_6H_4-$
8	IV a	C_6H_5-
9	IV a	$2-ClC_6H_4-$
10	IV a	C_4H_3O-(Furil)
11	IV b	$4-CH_3-O-C_6H_4-$
12	IV b	$4-(CH_3)_2N-C_6H_4-$

Dintre derivaţii sintetizaţi au fost încercaţi, din punct de vedere farmacodinamic, numai o mică parte, ei fiind cuprinşi în tabelul I.

4. CERCETAREA ACŢIUNII FARMACODINAMICE

Pentru experimentarea produşilor sintetizaţi am făcut o prealabilă documentare cu scopul de a cunoaşte atît substanţele asemănătoare, cît şi acţiunea lor farmacodinamică.

Literatura arată că atît unele oxazolone sau derivaţii lor cît şi radicalii provenind de la aminele (II, III, IV) apar drept componente active în moleculele multor medicamente.

Astfel nucleul piperidinic se întîlneşte în componenţa (17). Pipezetatului şi a Tusukalului folosite ca medicamente antitusive, a Dipanonei şi Fenampromidului folosite ca analgezice, succedanee ale morfinei. Morfolina, la rîndul ei, intră în compoziţia Fenadoxonei şi a Dextromoramidei, analogi atît ca structură cît şi ca acţiune terapeutică cu cea a derivaţilor piperidinei. Alţi produşi folosiţi în terapeutică, ce derivă de la morfolină sînt : antiviroticul „ABOB“, (care este un morfolino-biguanid) şi Morinamida (Morfozinamida) cu acţiune tuberculostatică. Iar ciclohexilamina intră în componenţa unor medicamente antidiuretice (18) cum este Elugonul.

Dintre derivaţii oxazolonelor folosiţi în terapeutică se remarcă o serie de produşi cu noţiune citostatică (19, 20, 21) tuberculostatică (22) coleretică şi hipocolesterolemiantă, (23) antireumatică (24), bacteriostatică de tipul cloramfenicolului (25), viricidă, fungicidă sau ierbicidă.

În cercetarea acţiunii farmacodinamice a produşilor sintetizaţi ne-am bazat, în primul rînd, pe principiul analogiei care arată că substanţe cu constituţie analoagă pot exercita acţiuni biologice asemănătoare (26).

Folosind datele din literatură, arătate în paragraful anterior, după o prealabilă determinare a toxicităţii (27) produşilor s-a urmărit (28, 29) :

— gradul de iritare produs asupra tegumentelor epilate sau asupra mucoasei conjunctivale a iepurelui ;

— modificările privind comportamentul general al animalului ;

— modificări legate de sistemul nervos central sau periferic.

Experienţele au fost efectuate pe animale de laborator : iepuri, cobai, şobolani, şoareci sau pe broaşte.

Tabelul II

Studiul comparativ al toxicităţii produşilor

Numărul produsului	Numărul animalelor	Sex		Greutatea medie g	Doza g/kilocorp			I.T.
		M	F		DL_{50}	DL_{100}	DE_{50}	
1	10	5	5	20	0,03	0,05	0,01	3
2	12	6	6	22	0,03	0,05	0,015	2
3	8	4	4	22	0,025	0,04	0,01	2,5
4	10	5	5	21	0,02	0,03	0,015	1,33
5	12	8	4	20	0,04	0,06	0,06	2,5
6	15	8	7	20	0,025	0,04	0,01	2,5
7	10	4	6	21	0,02	0,03	0,01	2
8	8	4	4	20	0,02	0,05	0,01	2
9	12	6	6	20	0,04	0,06	0,02	2
10	10	5	5	20	0,04	0,05	0,01	4
11	10	6	4	21	0,015	0,025	0,01	1,5
12	15	10	5	21	0,03	0,05	0,015	2

Produșii fiind foarte puțin solubili în apă au fost administrați sub formă de suspensii în soluție fiziologică (NaCl 0,9 g ‰)în raport de 1—2 g/100 ml.

Administrarea s-a făcut intraperitoneal în doze cuprinse între 0,01—0,06 g/kilocorp (după un prealabil control al pirogenității) animalele fiind ținute în condiții normale de temperatură (20—22°).

Rezultatele obținute privind toxicitatea produșilor sînt prezentate în tabelul II.

Din ele rezultă că produșii au un indice terapeutic destul de apropiat de unitate, ceea ce îi situează printre substanțele cu toxicitate crescută. În sprijinul acestei afirmații vine și existența unei margini de securitate, redusă, pentru cele mai multe dintre preparatele studiate.

Aplicarea pe tegumentele epilare sau pe mucoasa conjunctivală a iepurelui, a suspensiilor obținute din aceste substanțe nu evidențiază decît în puține cazuri un slab grad de iritare.

Observațiile legate de comportamentul general al animalelor, de activitatea lor motorie (spontană sau provocată) ca și evoluția reflexelor sînt cuprinse în tabelul III.

Tabelul III

Date asupra agilității activității motorii și a agresivității

Numărul produsului	Starea de veghe	Somnolență	Tonus muscular general	Tonusul membrelor	Răspuns la excitația tactilă	Răspuns la excitanți dureroși	Reflex de îndreptare	Activitatea motorie spontană	Activitatea motorie provocată
1	—	+++	—	—	—	±	—	—	—
2	±	++	±	—	±	+	±	±	±
3	±	+	±	±	++	++	+	++	++
4	—	+++	—	—	—	±	—	—	—
5	±	++	±	—	±	+	±	±	±
6	±	++	±	—	±	+	±	±	+
7	±	++	±	—	±	+	±	±	++
8	±	++	±	—	±	+	±	±	++
9	±	++	±	—	±	+	±	±	+
10	±	+	±	±	+	++	++	+	++
11	—	+++	—	—	—	±	—	—	—
12	±	++	±	—	±	+	±	±	+

Legenda : — fenomen abolit
± fenomen schițat
\+ fenomen prezent
\+ + + fenomen prezent foarte intens

Ele demonstrează că substanțele utilizate influențează puternic acest factor. În general se remarcă instalarea unui grad mai mult sau mai puțin intens de somnolență și pasivitate, care permite ca animalele să fie așezate în poziții neobișnuite, de la care încearcă să revină lent sau practic deloc. Faptul este legat de o inhibiție a sistemului nervos central, la care se adaugă o apreciabilă stare de miorelaxare. Lipsa totală sau parțială de repaus, cînd șoarecele este ținut de tegumentele cefei sau este prins de unul din membrele

anterioare cît şi diminuarea reflexului de redresare (testul tumbă) vin în sprijinul acestei afirmaţii, denotînd în special un tonus muscular atît de redus, încît poate atinge un stadiu avansat de flasciditate. Diminuarea concomitentă a activităţii spontane şi provocate, încordarea motorie, cu aspectul de mers clătinat, reprezintă expresia unei inhibiţii centrale asociată cu o relaxare neuromusculară evidentă : aplicarea unor stimuli tactili (pensă) pe diferite părţi ale corpului sau explorarea „triplului test analgezic" Smith (mecanic, termic şi electric) au permis observarea reducerii răspunsului reflex al animalului faţă de aceşti excitanţi ; intensitatea răspunsului fiind condiţionată de natura derivatului şi de cantitatea administrată. Comparativ se remarcă faptul că răspunsul la excitanţii dureroşi este mult mai intens decît la cei tactili.

Raportate la medicamentele cunoscute, ele antagonizează efectul excitant al cofeinei şi pentetrazolului la şoareci. Administraţi în prealabil la broască sau şobolan pot preîntîmpina efectul convulsivant al pentetrazolului. Prezintă un sinergism de potenţializare cu anestezicii generali, în special cu uretanul, fenomen urmărit pe cobai şi iepuri însă este important de semnalat faptul că simultan se însumează şi efectele secundare, ceea ce în unele experimentări s-a soldat cu moartea animalelor.

În ceea ce priveşte interpretarea acţiunii farmacodinamice exercitată de produşii cercetaţi, noi considerăm că, alături de natura grupărilor componente : alfa-benzoilaminocinamoil-, ciclohexil-amino-piperidil- respectiv morfolil-, un rol deosebit îl joacă şi posibilităţile stereochimice, de ordin configurativ şi mai ales, conformativ ale întregii molecule (fig. 2), care o fac susceptibilă să se adapteze cu uşurinţă la structura situsurilor diverşilor receptori.

CONCLUZII

1. Cei 12 derivaţi studiaţi prezintă în general o toxicitate apreciabilă, un indice terapeutic mic şi o margine de securitate restrînsă.

2. Observaţiile legate de starea generală a animalelor arată că toţi produşii favorizează instalarea unei stări de inhibiţie a sistemului nervos central, tradusă prin încordare motorie, diminuarea răspunsului la excitaţii tactili şi dureroşi, somnolenţă, reducerea tonusului muscular şi în special a tonusului membrelor.

3. Asocierea cu substanţele medicamentoase cunoscute au demonstrat un sinergism de potenţializare pentru efectul anestezic al uretanului şi un antagonism farmacodinamic faţă de cofeină şi pentetrazol.

4. Derivaţii studiaţi se pot integra în categoria inhibitorilor sistemului nervos central ; pentru aprecierea utilizărilor practice sînt însă necesare explorări mult mai analitice, care să oglindească şi repercusiunile asupra celorlalte sisteme şi aparate.

BIBLIOGRAFIE

1. LUPŞA I., MIHĂILESCU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1971, *II*, 2, 101.

2. BARTON R.H.D. — *Angem. Chem.*, 1970, *82*, 20, 827.

3. OSTROGOVICH G., KEREK F. — Compendiu de elemente de stereochimie organică, I.P.T., 1971.

4. HASSEL O., VIERVOLL H. — *Acta chem. scand.*, 1947, *1*, 149, 929.

5. SCOTT D. W. — *J. chem. Thermodyn.*, 1971, 5, 649.

6. ANISIMOVA O. S. şi colab. — Vestn. Mosk. Univ. Ser., 1967, II, *22*, 3, 81.

7. KATRITZKI A. R. şi colab. — *J. chem. Soc. B.*, 1967, 5, 493. 501 şi 1970 1, 127.

8. SOLLAN J. J., KEWLOY R. — *Canad. chem.*, 1969, *47*, 18, 3 453.

9. LUTSKII A. E. şi colab. — *Opt. Spectrosk. Akad. Nauk. SSSR. otd. Fiz. Mat. Nauk. Sb.-Statei, 1967, 3, 198.*

10. VANGHELOVICI M., LUPŞA I., BILEGAN C., MUSTE ADELINA — Studii şi cercetări. Ştiinţe chimice, 1960, *VII*, 3—4, 295.

11. VANGHELOVICI M., LUPŞA I., BILEGAN C., MUSTE ADELINA — Studii şi cercetări. Ştiinţe chimice, VIII, 3—4, 1961, 249.

12. VANGHELOVICI M., BILEGAN C., LUPŞA I., MUSTE ADELINA — Rezum VI-a Ses. Şt. a Cad. Did. Inst. Med. Timişoara, 1968, p. 89.

13. THOMPSON R. V., BRATTAIN R. R., RANDAL H. M., RAMUSEN S. R. — The chemistry of Penicillin, Princeton University Press, 1949, p. 382—414.

14. MICHEEL F., SCHLEPPINGHOFF B. — *Chem. Ber.*, 1955. *88*, 763.

15. KOKHETKOV N.K. — *Zhur. Obs. Khim.*, 1960. *30*, 2 573.

16. OSTROGOVICH G., KEREK F. — Compendiu de elemente de stereochimie organică, vol. I Lito. Inst. Polit. Timişoara, 1971, p. 69.

17. CIORĂNESCU E. — Medicamente de sinteză. Ediţia a II-a, Bucureşti, 1966.

18. BĂCANU S. G. — Medicaţia antidiabetică, Ed. Centr. Ind. de Medic. şi Coloranţi, Bucureşti, 1972.

19. FABRICINII P.B. şi colab. — *Zhur. Obs. Khim.*, 1963, *33*, 3 697.

20. DALL'ASTA L., FERARIO P. — *Helv. Chim. Acta*, 1962, *45*, 639.

21. KAMENTANIT UMEZAVA O., SATOY — *C. A.*, 1964, 60, 447 a.

22. DEMETRESCU C., MANU V., CHIRIŢĂ C. — *Pharm. Zentralh.*, 1968, *107*, 2, 127.

23. TURBANTI L., DIPACO F. G. — *Farmaco (Pavia)*, Ed. Sci., 1960, *15*, 406.

24. NAKANO M., TSUCHIA S. — *J. Med. Sci.*, 1961, 10, 280.

25. GIRARD A. T., MOSHY A. — *J. Org. chem.*, 1958, *23*, 1 942.

26. MUREŞAN V., SIMIONOVICI M. — Standardizarea biologică a medicamentelor, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.

27. * * * — Farmacopeea Română, Ed. a VIII-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.

28. BOISSIER J. R. — Actualités Pharmaceutiques, Ed. Masson, Paris, 1959.

29. BOISSIER J. R., LECHAT P. — *Thérapie*, 1960, *XV*, 7, 1 295.

Articol intrat în redacţie la 12. VI. 1973

Indicele de clasificare : 615—015 : 547. 822. 3.

RÉSUMÉ

I. Lupşa, Maria Mihăilesco — PRODUITS D'AMINOLYSE DES OXAZOLONES SUSCEPTIBLES DE REVÊTIR DES CONFORMATIONS ACTIVES DU POINT DE VUE PHARMACODYNAMIQUE (NOTE II) : CYCLOHEXYLAMIDES, PIPERIDIDES ET MORPHOLIDES

Après avoir effectué quelques considérations générales concernant les conformations „chaise" et „baignoire" on présente les conformations réelles des : eyclohexylamine, pipéridine et morpholine, substances à partir desquelles on a obtenu 6 types de produits par l'ouverture de deux séries d'oxazolones. L'action pharmacodynamique de certains d'entre eux, étudiée par les auteurs, montre que les produits peuvent être intégrés dans la catégorie des inhibiteurs du système nerveux central. L'action pourrait être attribuée en partie aussi à la capacité des radicaux des trois amines alycycliques, de revêtir aisement la conformation adéquate à la structure du situs rècepteur.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Lupşa, Maria Mihăilescu — AMINOLYTISCHE PRODUKTE DER OXAZOLONEN DIE PHARMAKODYNAMISCH AKTIVE KONFORMATIONEN ANNEHMEN KÖNNEN (II. MITTEILUNG) : ZYKLOHEXYLAMINE, PIPERIDYDE UND MORPHELYDE

Nach einigen allgemeinen Betrachtungen über die Konformation „Stuhl" und „Bad" zeigtman die wirklichen Konformationen von : Zyklohexylamin. Piperidin und Morpholin, von denen man 6 weitere Arten von Produkten durch das Offnen von 2 Serien Oxazolonen erhielt. Die pharmakodynamische Wirkung einiger dieser Substanzen die von Verff. untersucht wurden zeigt, dass diese Produkte in die Gruppe der Inhibitoren des Zentralnervensystems eingereicht werden können. Die Wirkung kann teilweise auf die Fähigkeit der 3 alizyklischen Amine leicht die entsprechende Konformation für die Struktur des Rezeptor-situs anzunehmen zurückgeführt werden.

SUMMARY

I. Lupşa, Maria Mihăilescu — AMINOLYSIS PRODUCTS OF OXAZOLONES SUSCEPTIBLE TO DEVELOP ACTIVE PHARMACODYNAMIC CONFORMATIONS. NOTE II. CYCLOHEXILAMIDES, PIPERIDIDES AND MORPHOLIDES

Following several considerations on the „chair" and „bath" conformations, the authors present the real conformations of cyclohexilamide, piperidine and morpholine, substances from which 6 types of products were obtained by the opening of two series of oxazolones. The pharmacodynamic activity of some of them, as investigated by the authors, shows that the products can be integrated in the category of inhibitors of the central nervous system. Part of their activity could also be attributed to the capacity of the radicals of the three alicyclic amines to develop without dificulty the conformation best suited to the structure of the receptor site.

РЕЗЮМЕ

И. Лупша, Мария Михаилеску — ПРОДУКТЫ АМИНОЛИЗА ОКСАЗОЛОНОВ, МОГУЩИЕ ПРИОБРЕТАТЬ АНКТИВНОЕ ФАРМАКО-ДИНАМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ. СООБЩЕНИЕ II. ЦИКЛОГЕКСАЛАМИДЫ, ПИПЕРИДИДЫ И МОРФОЛОИДЫ

После некоторых общих сведений по вопросу конформации ,,стул'' и ,,ванна'' описывается реальное строение циклов гексиламина, пиперидина и морфолина — веществ, из которых были получены 6 типов производных при помощи открытия 2 серий оксазолонов. Фармако-динамическое действие некоторых из этих производных исследованное авторами, указало, что они могут быть включены в категорию ингибиторов центральной нервной системы.

Это их действие частично может быть объяснено их свойством радикалов 3 алициклoвых аминов, легко приобретать конформацию согласно расположению рецепторной структуры.

Contribuții la studiul unor heterocicli

XXX. Obținerea unor 2-amino-5-/2'-(p-X-fenil)-5'-Y-4'-tiazolil/-1, 3, 4, tiadiazoli

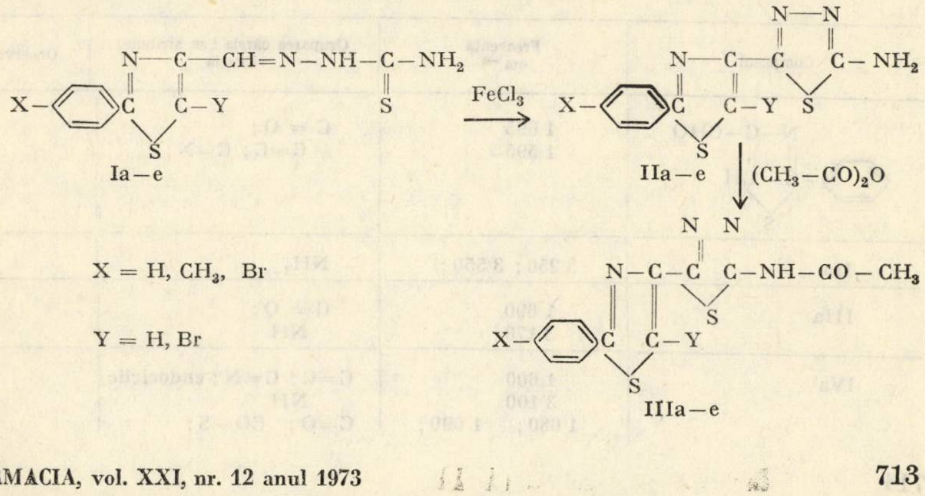
I. Simiti, H. Demian

Facultatea de farmacie, I. M. F. Cluj

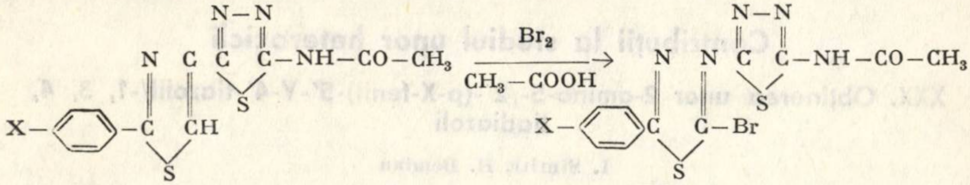
În ultimele decenii, tiosemicarbazonele prezintă un interes din ce în ce mai mare din punct de vedere al importanței lor biologice. Pe lîngă activitatea lor tuberculostatică și bacteristatică în ultimii ani, în literatura de specialitate este semnalată activitatea lor antivirotică (1) precum și citostatică (2), mai ales la cele heteroaromatice.

Cum una din preocupările noastre o constituie obținerea și caracterizarea combinațiilor carbonilice heteroaromatice și cum într-o lucrare anterioară (3) ne-am ocupat de obținerea unor tiosemicarbazone a 4-formil-2-aril-tiazolilor, I a, b, în lucrarea de față am încercat transformarea lor precum și a altor tiosemicarbazone obținute, în amino-1,3,4-tiadiazolii corespunzători. Aceasta în vederea completării studiului nostru pe de o parte iar pe de altă parte spre a urmări activitatea antimitotică a celor două grupe de compuși. Totodată am fost interesați să urmărim dacă prin ciclizare, activitatea lor se diminuează sau dimpotrivă, se potențează. În sfîrșit, am urmărit efectele pe care le au asupra activității, acetularea grupării aminice din poziția 2 a nucleului tiadiazolic precum și diverșii substituenți din pozițiile 5 a tiazolului respectiv 4 a nucleului benzenic.

Tiosemicarbazonele I a-e au fost transformate în 2-amino-5-/ 2'-(p-X-fenil)-5'-Y-4'-tiazolil/-1,3,4-tiadiazolii II a-e, după metoda clasică (4), prin tratarea lor cu clorură ferică în suspensie apoasă :



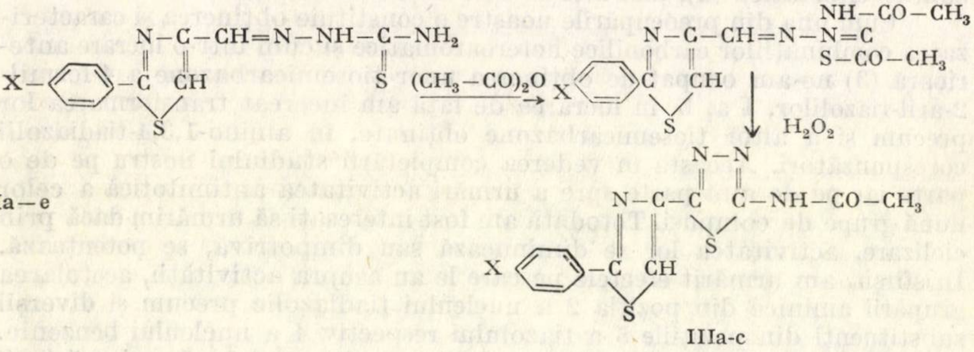
Această reacţie confirmă comportarea normală a combinaţiilor carbonilice precum şi a derivaţilor funcţionali ai lor. De remarcat este faptul că în cazul oxidării tiosemicarbazonelor I d, e, deci a compuşilor substituiţi cu brom în poziţia 5 a nucleului tiazolic, produşii obţinuţi sînt neunitari şi greu de purificat. Prin acetilarea lor însă, am obţinut compuşii III d, e, compuşi care s-au dovedit a fi identici cu cei obţinuţi prin bromurarea cu brom în acid acetic glacial a compuşilor III a, b.



IIIa,b IIId,e

Tiosemicarbazonele Ia-c prin fierbere timp de o oră cu anhidridă acetică trec în N^4, S-diacetilderivaţii corespunzători IVa-c, care, prin oxidare cu apă oxigenată la rece se transformă în 2-acetilamino-5-/2'-(p-X-fenil)-4'-tiazolil/-1,3,4-tiadiazolii IIIa-c (5), compuşi identici cu cei obţinuţi prin acetilarea 2-amino-tiadiazolilor IIa-c.

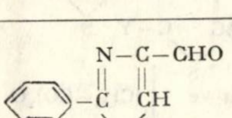
Ia–e



IIIa-c

Au fost înregistrate spectre I.R. la unii din compuşii obţinuţi de noi. Benzile caracteristice sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Compusul	Frecvenţa cm^{-1}	Gruparea căreia i se atribuie vibraţia	Observaţii
	1 695 1 595	C = O ; C=C ; C=N ;	
IIa	3 250 ; 3 550 ;	NH_2	
IIIa	1 690 3 170	C = O ; NH	
IVa	1 600 3 100 1 680 ; 1 690 ;	C=C ; C=N ; endociclic NH C=O ; CO–S ;	

La compuşii substituiţi în poziţia 5 a tiazolului cu brom lipseşte banda de la 3 100 cm^{-1}, caracteristică CH-ului.

Încercările biologice efectuate pe meristeme radiculare de ***Lepidium Sativum L*** privind activitatea mitodepresivă în comparaţie cu diverse substanţe folosite curent în terapia oncologică au demonstrat acţiunea cîtorva din compuşii obţinuţi de noi. Rezultatele sînt prezentate în tabelul II.

Tabelul II

Compusul	Ia	Ib	Ic	Id	Ie	If	IIa	IIb	IIc	IIIa	IIIb	IIIc	IIIe
activitate	44	36	43	57	63	60	32	90	93	58	73	65	83

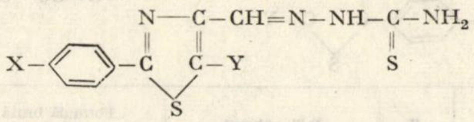
Din analiza rezultatelor obţinute putem conchide că tiosemicarbazinele manifestă o activitate slabă faţă de aşteptările noastre, explicabilă însă, dacă ne referim la observaţiile lui Thompson (1) că în general, gruparea tiosemicarbazonică grefată în poziţia 4 a tiazolului, manifestă şi o mai slabă activitate antivirotică. Amino-1,3,4,-tiadiazolii (II) însă, au o activitate mitodepresivă care merită să fie luată în consideraţie. Acetilarea grupării aminice are ca rezultat o scădere a acestei activităţi, menţinîndu-se la un nivel superior tiosemicarbazonelor.

Ca o concluzie generală se poate spune că introducerea de substituenţi în poziţia 4 a nucleului benzenic şi 5 a nucleului tiazolic (CH_3 şi Br, respectiv Br) potenţează vizibil activitatea compuşilor obţinuţi.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Tiosemicarbazona 2(p-Br-fenil) 4-formil-tiazolului Ic 0,01 moli aldehidă solvită în 100 ml alcool etilic la cald şi 0,012 moli tiosemicarbazidă solvită în 20 ml apă fierbinte se refluxează timp de 45 minute. Se răceşte, se filtrează şi se spală pe filtru cu apă fierbinte. Se recristalizează repetat din acid acetic glacial.

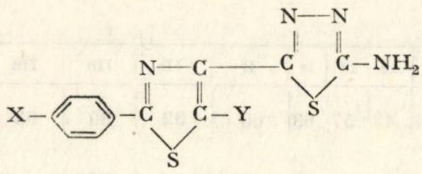
Tabelul III



Compusul	X	Y	P.T. solvent	Formula brută G.M.	N %	
					Calculat	Găsit
Ic	Br	H	249–250 acid acetic	$C_{11}H_9N_4S_2Br$ 341,252	16,45	16,28
Id	H	Br	200–201 acid acetic	$C_{11}H_9N_4S_2Br$ 341,252	16,45	16,64
Ie	CH_3	Br	207–208 acid acetic	$C_{12}H_{11}S_2Br$ 355,279	15,77	15,83
If	Br	Br	235–236 acid acetic	$C_{11}H_8N_4S_2Br_2$ 420,144	13,31	13,52

2-amio-5-/ 2'-fenil-4'-tiazolil/-1,3,4-tiadiazol IIa 0,008 moli tiosemicarbazonă se amestecă intim cu 0,03 moli $FeCl_3 . 6H_2O$, se adaugă 50 ml apă şi se menţine amestecul pe baia de apă timp de 45 minute agitînd continuu. Se răceşte, se filtrează, se spală cu apă, se recristalizează din amestec de acid acetic şi alcool etilic.

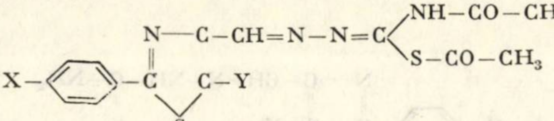
Tabelul IV



Compusul	X	Y	P.T. solvent	Formula brută G.M.	N % Calculat	N % Găsit
IIa	H	H	272–274 alcool etilic + acid acetic	$C_{11}H_8N_4S_2$ 260,341	21,54	21,82
IIb	CH_3	H	306–308 acid acetic	$C_{12}H_{10}N_4S_2$ 274,341	20,42	20,47
IIc	Br	H	306–308 acid acetic	$C_{12}H_7N_4S_2Br$ 339,236	16,51	16,39

N^4, S-diacetilderivatul tiosemicarbazonei 2 fenil-4 formil-tiazolului IVa. 0,01 moli tiosemicarbazonă se fierbe cu 20 ml anhidridă acetică timp de 60 de minute. Se toarnă pe apă, se filtrează, se spală cu apă şi se recristaiz ează din alcool etilic.

Tabelul V



Compusul	X	Y	P.T. solvent	Formulă brută G.M.	N % Calculat	N % Găsit
IVa	H	H	216–218 alcool etilic	$C_{15}H_{14}N_4S_2O_2$ 346,443	16,17	16,41
IVb	CH_3	H	214–216 alcool etilic	$C_{16}H_{16}N_4S_2O_2$ 360,460	15,54	15,41
IVc	Br	H	220–221 alcool etilic	$C_{15}H_{13}N_4S_2O_2Br$ 424,328	13,18	13,15

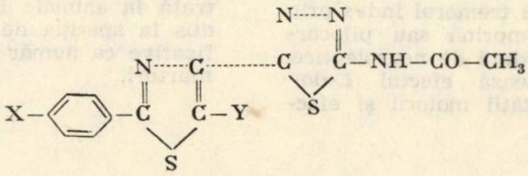
2-acetil-amino-5-/2'-fenil-4'-tiazolil/-1,3,4-tiadiazolul IIIa. a) Prin fierbere cîteva minute a lui IIa cu anhidridă acetică în prezenţa cîtorva picături de acid sulfuric concentrat compusul se acetilează. Se toarnă pe apă,

se filtrează, se spală cu apă, se recristalizează din acid accetic glacial. Prin această metodă au fost obţinuţi derivaţii IIIa-e.

b) 0,005 moli diacetilderivat IV a solvit in acid acetic glacial la rece, este tratat cu 0,05 moli H_2O_2 30%. Se menţine la temperatura camerei 48 de ore. Se precipită cu apă, se filtrează, se recristalizează din acid acetic glacial. Prin această metodă au fost obţinuţi compuşii IIIa-c, indentici cu cei obţinuţi prin metoda a.

2-acetil-amino-5-[2'-fenil-5'-Br.4'-tiazolil]-1,3,4-tiadiazolul IIId. 0,01 moli III-a solvit în acid acetic glacial la rece este tratat cu 0,011 moli brom în 2 ml acid acetic glacial. Se menţine la temperatura camerei timp de 30 minute. Produsul de reacţie se precipită cu apă, se filtrează, se spală cu apă şi se recristalizează din acid acetic glacial. Prin această metodă au fost obţinuţi compuşii IIId, e indentici cu cei obţinuţi prin metoda a.

Tabelul VI



Compusul	X	Y	P. T. solvent	Formula brută G. M.	N % Calculat	N % Găsit
IIIa	H	H	327–328 acid acetic	$C_{13}H_{10}N_4S_2O$ 302,379	18,53	18,64
IIIb	CH_3	H	331 acid acetic	$C_{14}H_{12}N_4S_2O$ 316,406	17,70	17,90
IIIc	Br	H	348–350 acid acetic	$C_{13}H_9N_4S_2OBr$ 381,274	14,69	14,63
IIId	H	Br	357–359 acid acetic	$C_{13}H_9N_4S_2OBr$ 381,274	14,69	15,00
IIIe	CH_3	Br	345–374 acid acetic	$C_{14}H_{11}N_4S_2OBr$ 395,301	14,17	14,23

BIBLIOGRAFIE

1. G. CAVALLINI şi colab. — *G-Mal. infett.*, 1961, 5—6, 255.
2. E. BLANZ şi colab. — *J. Med. Chem.*, 1970, *13*, 6, 1 124.
3. I. SIMITI, H. DEMIAN — *Farmacia (Buc.)*, 1966, *XIV*, 12, 735.
4. TOESIMA SEDZI şi colab. — *J. Pharmac. Soc. Japan.*, 1969. *80*, 6, 779 (R.J.H., 9, 86, 1970, seria organică)

Articol intrat în redacţie la : 28.XII.1972

Indice de clasificare : 615. 779. 93 Tiosemicarbazona

REFERAT

STUDII FARMACOLOGICE ASUPRA PIROHEPTINEI, UN NOU MEDICAMENT ANTIPARKINSONIAN. II. ACŢIUNEA ANTICOLINERGICĂ, ANTIHISTAMINICĂ, PSIHOFARMACOLOGICĂ ŞI TOXICITATEA. **M. Hitomi, N. Watanabe, N. Kumadaki, S. Kumada,** Arzneim. Forsch., 1972, 22, 6, 961—66

Piroheptine [3-(10. 11-dihidro-5H-dibenzo-a, d-ciclohepten-5-iliden)-1-etil-2-metilpirolidină] este un nou medicament antiparkinsonian a cărui activitate a fost testată experimental şi clinic.

Substanţa inhibă tremorul indus prin tremorină, oxotremorină sau pilocarpină şi catatonia dată de neuroleptice. Piroheptine potenţează efectul L-dopei asupra activităţii motorii şi efectul metamfetaminei asupra reflexului condiţionat de tip Sidman.

Cum toate medicamentele antiparkinsoniene au efecte anticolinergice centrale dar şi periferice şi acestea din urmă constituie cauza apariţiei de efecte adverse, s-a pus problema stabilirii şi pentru piroheptine acţiunea anticolinergică periferică, acţiunea antihistaminică, toxicitatea şi teratogenicitatea.

Rezultatele obţinute arată că piroheptine are efecte periferice anticolinergice mai slabe decît atropina şi trihexifenidilul, este un antihistaminic comparabil cu prometazina, nu are acţiune de tip neuroleptică, toxicitatea cronică este scăzută, iar administrată la animale femele gravide nu a dus la apariţia de malformaţii semnificative ca număr şi gravitate faţă de martori.

Elena Cristea

Studiul fitochimic al seminţelor speciei Ipomoea violacea L.

Ursula Stănescu, Ecaterina Riscalcic, E. Grigorescu

REZUMAT

Printr-un studiu chimic calitativ efectuat asupra seminţelor plantei de cultură Ipomoea violacea L. *au fost puse în evidenţă următoarele grupe de substanţe : gliceride, fitosteroli, saponine sterolice, aminoacizi liberi, alcaloizi cu nucleu indolic, taninuri, amidon şi pectine. Fracţiunea saponinică este alcătuită din 5 saponozide aparţinînd la doi agliconi saponinici cu structură sterolică, iar în fracţiunea alcaloidică au fost identificaţi cromatografic : chanoclavina, elimoclavina, peniclavina şi amida acidului izolizergic.*

Fitochimie
Ipomoea Violacea L.
Cromatografie

Într-un studiu mai larg privind drogurile vegetale ce conţin alcaloizi cu nucleu indolic ne-am preocupat de seminţele speciei *Ipomoea violacea L.*, plantă originară din America centrală şi care se cultivă în ţara noastră ca plantă ornamentală sub numele de zorele sau bună dimineaţa.

Înrudită cu unul din drogurile vrăjitoreşti mexicane, *Ipomoea violacea* a fost studiată încă din anul 1955 de Hoffmann şi colab., în ceea priveşte conţinutul în alcaloizi cu nucleu lizergic (1).

În cele de faţă aducem la cunoştinţă rezultatele noastre în legătură cu compoziţia chimică a seminţelor de *Ipomoea violacea* indigenă.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

În scopul enunţat mai sus am întreprins un examen chimic calitativ, după o schemă de lucru stabilită de unul din noi cu o altă ocazie (2). Aşa cum se poate vedea din schema 1. produsul vegetal a fost extras selectiv cu solvenţi de diferite polarităţi.

Fiecare clasă de substanţe identificată a fost apoi detaliată prin examene cromatografice, în vederea obţinerii unui tablou cît mai amănunţit al componentelor produsului.

În urma acestei analize chimice a seminţelor studiate am reuşit să punem în evidenţă următoarele clase de compuşi chimici : substanţe grase, fitosteroli, saponine sterolice, aminoacizi liberi, alcaloizi cu nucleu indolic, taninuri, amidon şi pectine.

Produs vegetal

Extracţie eterică

- *Extract eteric* — Saponificare, Separare
  - *Saponifiabil*: Acizi graşi, Acizi triterpenici, Acizi rezinici, Flavonoli, Antracenoli
  - *Insaponifiabil*: Carotinoide, Fitosteroli, Uleiuri volatile, Alcaloizi
- *Reziduu vegetal* — Extracţie alcoolică la cald
  - *Extract alcoolic*: Flavonozide, Antracenozide, Antocianozide, Taninuri, Acizi organici, Alcaloizi, Glicozide, Oze, Saponozide, Rezine
  - *Reziduu vegetal* — Extracţie apoasă ↓ *Extract apos*: Taninuri, Antocianozide, Saponozide, Proteine, Pectine, Mucilagii, Gume, Holozide, Oze, Săruri

SCHEMA 1

Pentru detalierea cromatografică amintită mai sus, în vederea unei extracţii cît mai complete a fiecărei clase de substanţe identificate, produsul studiat a fost prelucrat în mod adecvat şi diferenţiat.

Fracţiunea lipidică

Seminţele degresate cu eter de petrol au furnizat un extract lipidic care a fost purificat pe o coloană de oxid de aluminiu acid. După eluarea coloanei cu eter de petrol şi concentrarea soluţiei eterice s-a obţinut un lichid uleios de culoare galbenă, care lasă pată grasă pe hîrtie.

Cromatograma pe strat subţire de silicagel G. Merck, developată cu acid acetic glacial şi revelată cu vapori de iod urmată de stropire cu soluţie de amidon sau revelată cu acid fosfomolibdenic 10% în etanol şi expunere la vapori de amoniac a furnizat un tablou ca în fig. 1 (2).

Cele şapte spoturi evidente pe cromatoplăci corespund unor gliceride, dar pe care nu le-am putut identifica din lipsă de substanţe martor.

Fracţiunea sterolică

Uleiul obţinut de la degresarea seminţelor, saponificat cu soluţie alcoolică de KOH 5% şi extras cu eter etilic a furnizat, după îndepărtarea eterului, un insaponifiabil care a fost supus examenului cromatografic pentru fitosteroli. S-au folosit cromatoplăci de silicagel G. Merck, activate timp de 30 de minute la 120°. Developarea s-a efectuat în sistemul de solvenţi benzen-acetat de etil (10 : 1), iar revelarea cu următorii reactivi :

— soluţie 10% de acid fosfomolibdenic în etanol, încălzire cinci minute la 120° şi expunere la vapori de amoniac ;

— reactiv cu anisaldehidă (4).

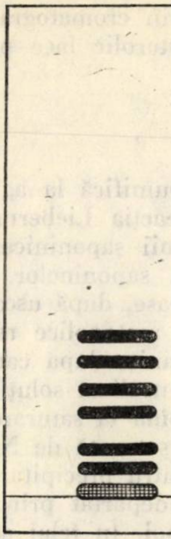


Fig. 1. — Cromatograma pe strat subțire pentru fracțiunea gliceridică. Suport : Silicagel G Merck, impregnat cu ulei de parafină 5% în eter de petrol. Sistem de solvenți : acid acetic glacial. Revelare ; valori de iod și acid fosfomolibdenic 10% în etanol

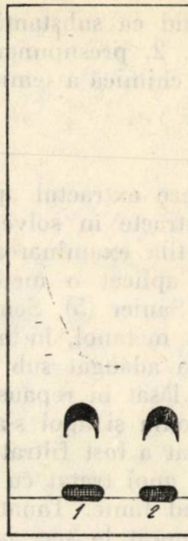


Fig. 2. — Cromatograma fracțiunii sterolice. Suport : Silicagel G Merck. Sistem de solvenți : Benzen — acetat de etil (10 : 1). Revelare : acid fosfomolibdenic ; anisaldehidă

1 = β-sitosterol martor ; 2 = proba analizată.

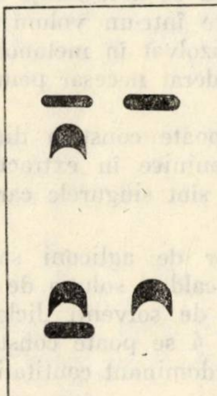


Fig. 3. — Cromatograma fracțiunii saponinice. Suport : Silicagel C Merck. Sistem de solvenți : benzen — acetat de etil (10 : 1) ; benzen cloroform (10 : 1). Revelare : anisaldehida : acid fosfomolibdenic 10% ; acid sulfuric 60%.

1 = extract de saponine brute ; 2 = soluție de saponine purificate.

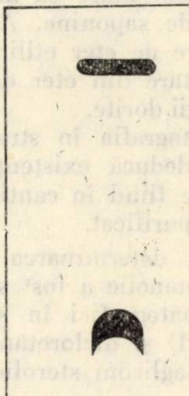


Fig. 4. — Cromatograma agliconilor saponinelor sterolice. Suport: Silicagel G Merck. Sistem de solvenți : diclormetan — acetonă (1 : 1) ; dicloretan — acetonă (1 : 1). Revelare : acid fosfomolibdenic 10% ; acid sulfuric 60%.

Folosind ca substanță martor β-sitosterolul (x) din cromatograma ilustrată în fig. 2, presupunem că cel puțin acest corp sterolic face parte din componenta chimică a semințelor de zorele.

Fracțiunea saponinică

Deoarece extractul apos de semințe de zorele spumifică la agitare iar diversele extracte în solvenți organici dau pozitivă reacția Liebermann am considerat utilă examinarea mai aprofundată a fracțiunii saponinice. Pentru aceasta am aplicat o metodă generală de extracție a saponinelor sterolice indicată de Sanier (5). Semințele degresate au fost extrase, după uscare, prin refluxare cu metanol, în mai multe reprize. Soluțiilor metanolice reunite și filtrate li s-a adăugat sub agitare continuă 5 g acid tanic, după care amestecul a fost lăsat în repaus timp de 48 de ore. S-a neutralizat soluția cu hidroxid de sodiu și apoi s-a adăugat clorură de sodiu pînă la saturare. Precipitatul format a fost filtrat iar filtrul spălat cu soluție saturată de NaCl. Filtratul a fost apoi tratat cu oxid de zinc la fierbere, pentru precipitarea excesului de acid tanic. Tanatul de zinc format a fost îndepărtat prin filtrare, filtratul evaporat la sec, iar reziduul epuizat cu metanol. În felul acesta au fost obținute saponinele brute.

Pentru purificare s-a aplicat reacția Windaus (6). Benzi de hîrtie de filtru impregnate cu o soluție alcoolică de colesterol și uscate au fost introduse cu un capăt într-o soluție apoasă de saponine brute. După ce soluția apoasă a difuzat în toată lungimea benzilor de hîrtie acestea au fost spălate cu grijă, cu apă distilată, uscate și supuse extracției cu xilol pentru descompunerea colesteridelor. Benzile de hîrtie astfel prelucrate au fost uscate și extrase în continuare cu metanol, la reflux, cînd s-a obținut iarăși o soluție metanolică de saponine. Acestea au fost precipitate într-un volum de zece ori mai mare de eter etilic, precipitatul filtrat, redizolvat în metanol urmată de reprecipitare din eter de atîtea ori cît s-a considerat necesar pentru atingerea purității dorite.

Cromatografia în strat subțire, așa cum se poate constata din fig. 3 lasă să se deducă existența a cinci fracțiuni saponinice în extractul brut, două din ele fiind în cantitate mai mare, deoarece sînt singurele care rămîn în extractul purificat.

Pentru determinarea numărului corespunzător de agliconi saponinici extractul metanolic a fost supus hidrolizei acide la cald și soluția de agliconi supusă cromatografiei în strat subțire în sistemul de solvenți diclormetan-acetonă (1 : 1) și dicloretan-acetonă (1 : 1). Din fig. 4 se poate constata prezența a doi agliconi sterolici din care unul este predominant cantitativ.

Calitățile biologice ale saponinelor cercetate

A fost testată acțiunea antimicrobiană pe tulpini de *Staphilococus aureus*, *Escherichia coli*, *Aspergilus niger*, *Penicillium species* și *Candida albicans*, folosind metoda antibiogramei pe suport de geloză-sînge și geloză simplă. Se constată că fracțiunile saponozidice din semințele de *Ipomoea violacea* posedă o ușoară acțiune inhibitoare doar asupra levurei *Candida albicans*. Acest mod de comportare s-ar putea explica prin faptul că levurile posedă în constituția membranelor lor celulare corpi de tipul colesterolului, care pot fi blocați de saponina sterolică prin formarea unei steride și care constituie centrul de atac asupra levurei.

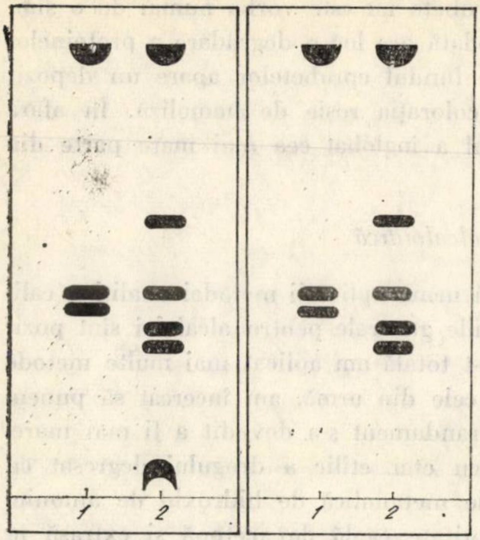


Fig. 5. — Cromatograma derivaţilor de acid lisergic din seminţele de *Ipomoea* alături de un extract din cornul de secară. Suport : Silicagel G Merck. Sistem de solvenţi : benzen — cloroform — etanol (3 : 4 : 1) ; benzen-cloroform-metanol (3 : 4 : 1). Revelare : reactiv Van Urk ; reactiv Dragendorff.

1 = extract din seminţele de *Ipomoea violacea;* 2 = extract din cornul de secară.

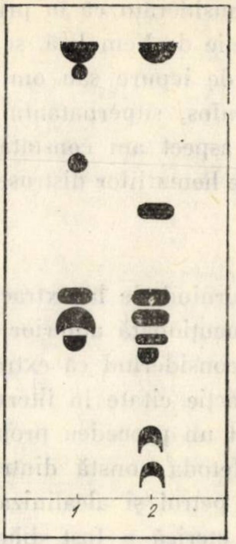


Fig. 6. — Cromatograma pentru alcaloizi lisergici. Suport : Silicagel G Merck. Sistem de solvenţi : benzen — cloroform etanol (3 : 4 : 1). Caracterizare : Lumină Wood.

1 = extractul seminţelor de *Ipomoea;* 2 = extract din cornul de secară.

De asemenea, s-a încercat acţiunea de hemoliză a saponinelor sterolice prin metoda diluţiilor pe soluţii 5% de sînge de iepure şi om, în tampon veronal (7).

Tabelul I

Acţiunea hemolizantă a saponinelor sterolice din seminţele de Ipomoea violacea L. asupra hematiilor de om sau iepure

Proba	Soluţia 5% sînge iepure sau uman în tampon veronal	Soluţie saponină pură	Tampon veronal	Soluţie corespunzătoare la grame pulbere de Ipomoea	Hemoliză
1	1 ml	1 ml	—	1 g	100%
2	1 ml	0,50 ml	0,50 ml	0,50 g	100%
3	1 ml	0,25 ml	0,75 ml	0,25 g	100%
4	1 ml	0,10 ml	0,90 ml	0,05 g	100%
5	1 ml	0,50 ml	0,95 ml	0,025 g	100%
6	1 ml	0,025 ml	1 ml	0,0125 g	100%
7	1 ml	0,0125 ml	1 ml	0,0066 g	50%
8	1 ml	0,0066 ml	1 ml	0,0033 g	sub 50%
Martor	1 ml	—	1 ml	—	—

Considerăm că în primele trei eprubete nu este vorba numai de o simplă reacţie de hemoliză, se pare că totodată are loc o degradare a proteinelor serului de iepure sau om, deoarece pe fundul eprubetelor apare un depozit brun, pufos, supernatantul prezentînd coloraţia roşie de hemoliză. În afara acestui aspect am constatat că depozitul a înglobat cea mai mare parte din stromele hematiilor distruse.

Fracţiunea alcaloidică

Pornind de la extractul obţinut în urma aplicării metodei analitice calitative menţionată anterior în care reacţiile generale pentru alcaloizi sînt pozitive şi considerînd că extracţia nu a fost totală am aplicat mai multe metode de extracţie citate în literatură (8). În cele din urmă, am încercat să punem la punct un procedeu propriu al cărui randament s-a dovedit a fi mai mare.

Metoda constă dintr-o epuizare cu eter etilic a drogului degresat cu eter de petrol şi alcalinizat cu o soluţie metanolică de hidroxid de amoniu. Soluţia eterică a fost diluată cu o cantitate egală de acetonă şi extrasă în pîlnia de separare cu soluţie 2% de acid sulfuric. Soluţia apoasă acidă a fost alcalinizată cu hidroxid de amoniu la pH=8,5 şi reextrasă cu eter. Soluţia

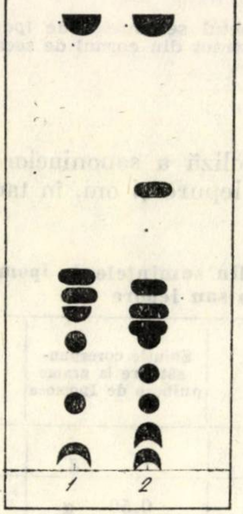


Fig. 7. — Cromatograma pentru alcaloizi lisergici. Suport : Silicagel G Merck. Sistem de solvenţi : benzen-cloroform-metanol (3 : 4 : 1). Caracterizare: Lumină Wood.

1 = extractul seminţelor de *Ipomoea* ; 2 = extract din cornul de secară.

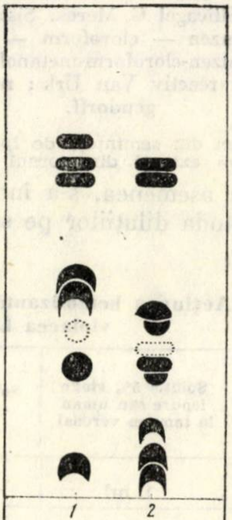


Fig. 8. — Cromatograma pentru alcaloizii lisergici din *Ipomoea* alături de un extract din cornul de secară. Suport : Silicagel G Merck. Sistem de solvenţi : cloroform-etanol (10 : 1). Caracterizare : lumină Wood.

1 = extractul seminţelor de *Ipomoea* ; 2 = extract din cornul de secară.

eterică obţinută a fost aplicată pe plăci de Kieselgel G Merck, activate timp de 30 de minute la 120°.

Iniţial, cromatografia extractului alcaloidic de seminţe de *Ipomoea* a fost realizată alături de un extract de corn de secară, utilizînd acelaşi mod

de extracţie şi purificare al alcaloizilor. Se obţin tablouri cromatografice în care se poate constata paralelismul unor spoturi alcaloidice din cele două extracte (fig. 5—9). Interesant este faptul că înlocuind din unele sisteme de solvenţi etanolul cu metanolul, aspectul cromatografic se modifică (fig. 6, 7, 8, 9).

O altă serie de determinări cromatografice au fost efectuate alături de substanţe etalon constituite din următorii alcaloizi : chanoclavină, elimoclavină, peniclavină, amida acidului izolizergic (xx). Din fig. 10 se poate constata identitatea unor spoturi cu cele ale substanţelor test utilizate, dar rămîn încă o serie de spoturi cărora nu le putem presupune identitatea din lipsa substanţelor martor.

Aminoacizii liberi

Deoarece schemele biogenetice ale alcaloizilor cu nucleu indolic indică triptofanul ca aminoacid precursor, pulberea de seminţe a fost supusă unei extracţii cu metanol, extractul metanolic evaporat, iar reziduul reluat cu o soluţie 0,5 N de hidroxid de amoniu, în vederea cromatografierii (9).

Prin cromatografie pe hîrtie alături de substanţe test (xxx) am putut stabili în urma revelării cu ninhidrină prezenţa L-triptofanului, alaninei, cistinei şi asparaginei (fig. 11).

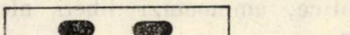


Fig. 9. — Cromatograma pentru alcaloizi lisergici din *Ipomoea* alături de un extract din cornul de secară. Suport : Silicagel G Merck. Sistem de solvenţi : cloroform-metanol (10 : 1). Caracterizare : lumină Wood.

1 = extractul seminţelor de *Ipomoea* ; 2 = extract din cornul de secară.

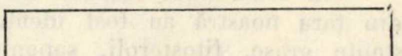
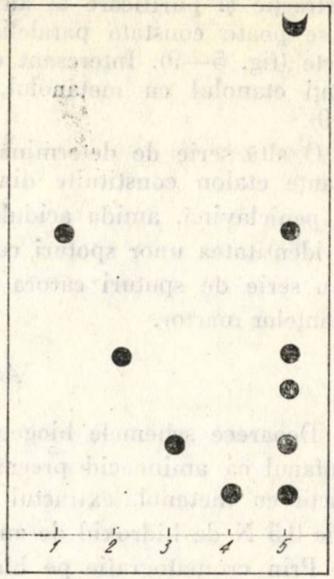


Fig. 10. — Cromatograma pentru alcaloizi lisergici. Suport : Silicagel G Merck. Sistem de solvenţi : benzen — cloroform-metanol (3 : 4 : 1). Revelare : reactiv Van Urk.

1 = peniclavină ; 2= chanoclavină ; 3 = probă ; 4 = probă ; 5 = elimoclavină ; 6 = amida acidului izolisergic.

Fig. 11. — Cromatograma pe hîrtie pentru aminoacizi. Suport : hîrtie SS 2 040 a. Sistem de solvenţi : butanol — acid acetic-apă (4 : 1 : 5). Revelare : ninhidrină 0,2% în butanol.

1 = triptofan; 2 = alanină; 3 = asparagină; 4 = cistină; 5 = probă



CONCLUZII

În urma unui examen fitochimic al seminţelor de *Ipomoea violacea L* din ţara noastră au fost identificate următoarele clase de substanţe : substanţe grase, fitosteroli, saponine sterolice, aminoacizi liberi, alcaloizi cu nucleu indolic, taninuri, amidon şi pectine.

Au fost supuse studiului cromatografic cele mai importante din substanţele identificate, stabilindu-se :

1. În extractul lipoidic există prezente 7 fracţiuni gliceridice.
2. În fracţiunea sterolică a fost identificat cromatografic sitosterolul.
3. În fracţiunea saponinică s-a pus în evidenţă prezenţa a 5 saponozide şi 2 agliconi de saponine sterolice. Saponozidele au acţiune uşor fungistatică faţă de *Candida albicans* şi sînt hemolizante.
4. Fracţiunea alcaloidică prezintă pe cromatograme un număr variabil de spoturi, funcţie de sistemul de solvenţi utilizat, din care au fost identificate prin comparaţie peniclavina, elimoclavina, chanoclavina, şi amida acidului izolizergic.
5. S-au identificat cromatografic un număr de 5 aminoacizi liberi dintre care considerăm ca făcînd parte triptofanul, cistina, asparagina şi alanina.

BIBLIOGRAFIE

1. HOFMANN A., TSCHERTER H. — *Experientia,* 1960, *16,* 414.
2. GRIGORESCU E. — Contribuţii la studiul farmacognostic şi fitochimic al speciei *Hippophaë rhamnoides L,* indigenă, Ed. medicală, Bucureşti, 1963.
3. STAHL E. — Chromatographische und mikroscopische Analyse von Drogen, Ed. Gustav Fischer, Stuttgart, 1970, p. 72.
4. HAIS I. M., MACEK K. — Handbuch der Papierchromatographie, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1963, p. 919.
5. SANIER A., TSCHESCHE R., WULFF G. — *Planta Medica.* 1964, *12,* 272.
6. BEYTHIEN A. — Manual de laborator pentru chimistul alimentar, I.D.T., Bucureşti, 1954, vol. II, p. 35.

7. RISCALCIC-BRAD ECATERINA — Scurtă privire asupra unor droguri vegetale cu acțiune psihogenă, Lucrare de diplomă, Iași, 1971.
8. MARDEROSIAN ARA DER, YOUNGKEN H. W. JR. — Lloydia, 1966, *29*, 35.
9. TĂNASE IOANA — Tehnica cromatografică, Ed. tehnică, București, 1967.

(*) Mulțumim și pe această cale asist. Mircea Tămaș pentru amabilitatea cu care ne-a pus la dispoziție beta-sitosterol.
(**) Aceleași mulțumiri dr. A. Hofmann de la Casa Sandoz pentru mostrele de alcaloizi lizergici.
(* * *) Aceleași mulțumiri șef de lucrări dr. Maria Trandafirescu pentru mostrele de aminoacizi puri.

Articol intrat în redacție la 18.II.1972

Indicele de clasificare : 615.32 Ipomoea

RÉSUMÉ

Ursula Stănesco, Ecaterina Riscalcic, E. Grigoresco — L'ÉTUDE PHYTO-CHIMIQUE DES GRAINES DE L'ESPÈCE IPOMOEA VIOLACEA L.

Par une étude chimique qualitative effectuée sur les graines de la plante de culture *Ipomoea violacea L.* on a mis en évidence les groupes suivants de substances : glycérides, phytostérols, saponines stéroliques, aminoacides libres, alcaloïdes à noyan indolique, tannins, amidon et pectines. La fraction saponinique est constituée de cinq saponozides appartenant à deux aglycons saponiniques à structure stérolique, et dans la fraction alcaloïdique ont été identifiés par voie chromatographique : la chanoclavine, l'élimoclavine, la péniclavine et l'amide de l'acide isolysergique.

ZUSAMMENFASSUNG

Ursula Stănescu, Ecaterina Riscalcic, E. Grigorescu — PHITOCHEMISCHE UNTERSUCHUNG DER SAMENS DER IPOMOEA VIOLACEA L-ART.

Durch eine chemische qualitative Untersuchung der Samen aus der Pflanze *Ipomoea violacea L.* konnten folgende Gruppén von Substanzen dargestellt werden : Glizeride, Phitosterole, Sterolsaponine, freie Aminosäuren, Alkaloide mit dem Indolkern, Taninne, Stärke und Pektine. Die Saponinfraktion besteht aus 5 Saponozyden die zu 2 Saponinaglukonen mit Sterolstruktur gehören, vährend in der Alkaloidfraktion chromatographisch Chlanoklavin, Elimoklavin, Peniklavin und das Amyd der Isoliserginsäure identifiziert wurden.

SUMMARY

Ursula Stănescu, Ecaterina Riscalcic, E. Grigorescu — THE PHYTOCHEMICAL STUDY OF THE SEEDS FROM IPOMOEA VIOLACEA L. SPECIES

A qualitative chemical study carried out on the seeds of *Ipomoea violacea L.* evidenced the following groups of substances : glycerides, phytosteroles, saponins, steroles, free aminoacids, alcaloids with indolic nucleus, tannins, starch and pectines. The saponinic fraction is formed by five saponosides belonging to two saponinic aglycones with sterolic structure and in the alcaloid fraction the following substances were identified chromatographically : chanoclavine, elimoclavine, peniclavine and the amide of the isolysergie acid.

РЕЗЮМЕ

Урсула Стэнеску, Екатерина Рискалчик, Е. Григореску — ГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕМЯН РАСТЕНИЙ ВИДА IPOMOEA VIOLACEA L.

При помощи качественных химических исследований семян культивированного астения *Ipomoea violacea L.* были выявлены следующие группы производных: глицериды, фитостеролы, стероловые сапонины, свободные аминокислоты, содержащие индоловое ядро алкалоиды, танины, крахмал и пектины. Сапониновая фракция состоит из 5 сапонозидов, принадлежащих 2 сапониновым агликонам, обладающим стероловой структурой, а в алкалоидной фракции при помощи хроматографического метода, были обнаружены: ханоклавин, олимоклавин, пениклавин и амид изолизергической кислоты.

REFERAT

ETIL-4-(3, 4, 5-TRIMETOXICINAMOIL)-PIPERAZINIL ACETAT. CONFIRMAREA LA OM A DATELOR REFERITOARE LA CĂILE DE METABOLIZARE DE LA ANIMALE, **L. Chasseaud, D. R. Hawkins, D. H. Moore, D. E. Hathway**, Arzneim. Forsch., 1972, *22*, 11, 2 003—2 005.

Substanţa : etil-4-(3, 4, 5-trimetoxicinamoil)-piperazinil-acetat prezintă acţiune coronarodilatatoare intensă. Studiile privind metabolizarea şi eliminarea acestui compus, la animale s-au făcut cu ajutorul derivatului cu doi atomi de C^{14} radioactivi, din structura piperazinei (carbonul 2 şi carbonul 5).

Experimentarea se face pe voluntari sănătoşi la care se administrează oral produsul respectiv în capsule gelatinoase, în doză unică, avînd radioactivitatea sub 50 μCi. Li se colectează urina la 3, 6, 12 şi 24 de ore şi sîngele prin puncţionarea unei vene la 1, 2, 4, 6, şi 8 ore.

Se stabileşte că după o doză de substanţă eliminarea ei se face mai devreme de 24 ore, la om se elimină prin urină 60% din cantitatea administrată, faţă de şobolani şi cîini la care numai 20% se decelează în urină iar restul în fecale.

La om cea mai mare cantitate de metabolit este reprezentată de acidul 4-(3, 4, 5-trimetoxicinamoil-acetic şi sub 2% a fost decelată substanţa nemodificată.

Datele respective vor servi la experimentarea clinică a substanţei.

Elena Cristea

Derivați 2-stiril-4(3H)-chinazolonici. Nota II.

Condensarea acidului 2-metil-4(3H)-chinazolonici-3-il-acetic cu monohidroxibenzaldehidele

L. Avram, I. Ursu-Kenyeres, Victoria Ursu-Kenyeres

Laboratorul de chimie farmaceutică — Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Au fost obținuți șase compuși noi din seria 2-stiril-4(3H)-chinazolonei, prin condensarea acidului 2-metil-4(3H)-chinazolon-3-il-acetic și a esterului său metilic cu monohidroxibenzaldehidele, în scopul testării lor farmacodinamice și microbiologice. Produșii au fost caracterizați prin determinări cantitative de C, H și N iar structura lor a fost confirmată prin studii spectrale în IR, RMN și UV.*

Testările farmacodinamice și microbiologice preliminarii au arătat că toți compușii au toxicitate redusă iar unii dintre ei sînt dotați cu acțiune deprimantă pe SNC și acțiune antimicrobiană asupra unor bacterii grampozitive.

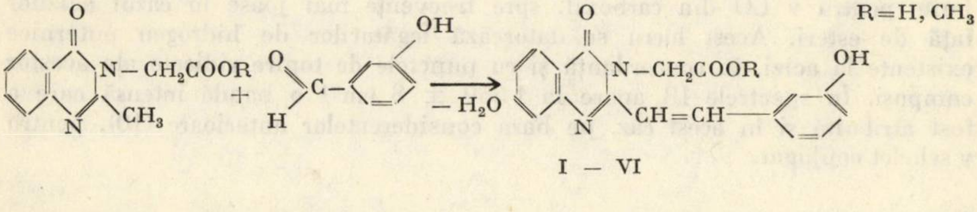
2-stiril-4(3H)-chinazolina
Farmacodinamie

Cercetările efectuate de N. T. Bogert, la începutul acestui secol, pentru obținerea unor compuși din seria 4-chinazolonei, continuate de către alți cercetători (1,2,3) au condus la obținerea, printre alți compuși și a unor derivați 2-hidroxistiril-4(3H)-chinazolonici. Aceștia au fost preparați prin condensarea 2-metil-4(3H)-chinazolonelor cu hidroxibenzaldehidele.

Introducerea grupei hidroxil pe nucleul benzenic al grupei stiril duce la modificări esențiale în ceea ce privește densitățile electronice pe întreaga moleculă, datorită efectului +E, care se transmite prin sistemul vinilog existent în structura 2-stiril-4-chinazolonelor. Este evident că acest fapt nu este lipsit de importanță în apariția anumitor efecte farmacodinamice. În plus gruparea fenolică poate mări și efectele antimicrobiene întîlnite la o serie de compuși cu structura chinazolonică (7, 9).

Pentru aceste considerente ne-am propus obținerea unor derivați 2-hidroxistirilici ai 4(3H)-chinazolonei în vederea testării lor biologice.

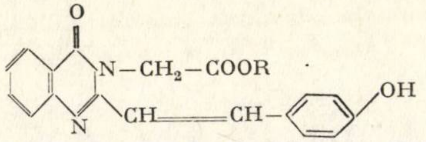
Prepararea noilor produși a fost realizată pe baza concluziilor cercetărilor efectuate de către noi anterior (10), prin condensarea acidului 2-metil-4(3H)-chinazolon-3-il-acetic și a esterului său metilic cu monohidroxibenzaldehidele (o, m. p).



I — VI

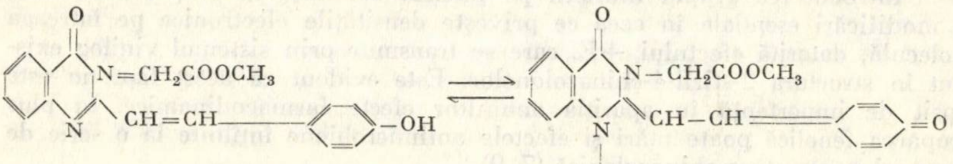
Au fost obţinuţi şase compuşi noi, necitaţi în literatura consultată, care au fost caracterizaţi prin determinări cantitative de C,H şi N (tabelul I).

Tabelul I



Produs	R	–OH	C% calculat	C% găsit	H% calculat	H% găsit	N% calculat	N% găsit
I	H	o	67,07	67,19	4,38	4,51	8,69	8,66
II	H	m	67,07	67,22	4,38	4,60	8,69	8,57
III	H	p	67,07	66,91	4,38	4,62	8,69	8,47
IV	CH_3	p	67,85	67,54	4,79	4,95	8,32	8,27
V	CH_3	m	67,85	67,45	4,79	5,14	8,32	8,27
VI	CH_3	p	67,85	67,57	4,79	4,98	8,32	8,05

Confirmarea structurii acestor compuşi a fost făcută cu ajutorul spectrelor IR, RMN şi UV. În tabelul II sînt trecute benzile de absorbţie caracteristice în IR, spectrogramele fiind înregistrate în domeniul 650—400 cm^{-1}, folosindu-se tehnica pastilării în bromura de potasiu. Spectrele produşilor avînd grupa hidroxil în poziţia para (III şi VI) apar destul de complexe. În mod deosebit, în cazul esterului VI apar două benzi suprapuse, una largă la 3 420—3 120 cm^{-1} atribuită ν OH asociat şi o altă bandă ascuţită la 3 270 cm^{-1} caracteristică pentru ν NH asociat. Prezenţa acestei ultime benzi nu poate fi explicată decît prin existenţa a două forme în echilibru, asemănător structurilor întîlnite şi la unii derivaţi 2-p-alchilamino-stirilici ai chinazolonelor (5).



În acelaşi timp, în spectrul acestui compus, banda caracteristică substituirii nucleului benzenic în poziţia para este scindată în două benzi situate la 811 cm^{-1} şi 817 cm^{-1}, fapt ce întăreşte această ipoteză demonstrînd existenţa a două tipuri de deformaţie a legăturii CH, cu energii diferite.

Din analiza datelor din tabelul II se constată o deplasare a benzii atribuite pentru ν CO din carboxil, spre frecvenţe mai joase în cazul acizilor faţă de esteri. Acest lucru se datorează legăturilor de hidrogen puternice existente la acizi, în concordanţă şi cu punctele de topire ridicate ale acestor compuşi. În spectrele IR apare la 1 550 ± 8 cm^{-1} o bandă intensă care a fost atribuită şi în acest caz, pe baza considerentelor anterioare (10), pentru ν schelet conjugat.

Tabelul II

I cm⁻¹	II cm⁻¹	III cm⁻¹	IV cm⁻¹	V cm⁻¹	VI cm⁻¹	Atribuţii
3 370	3 345	3 305	3 345	3 270	3 420	ν OH asociaţii intermoleculare
3 350	3 040	3 035	3 030	3 034	3 030	ν = CH aromatic
2 930	2 925	2 905	2 925	2 910	2 920	ν = CH_2 asimetric
2 830	2 820	2 815	2 830	2 815	2 820	ν = CH_2 simetric
1 705	1 717	1 717	1 747	1 740	1 735	ν = C = O din carboxil
1 625	1 650	1 647	1 650	1 652	1 640	ν C=O din ciclu chinazol
1 630	1 623	1 624	1 634	inclus	inclus	HC=CH conjugat
1 605	1 605	1 612	1 603	1 604	1 603	banda chinazolona I
1 570	1 578	1 565	1 575	1 575	1 566	” ” II
1 542	1 550	1 557	1 552	1 545	1 542	ν schelet conjugat
1 480	1 475	1 480	1 474	1 470	1 472	banda chinazolona III
1 302	1 297	1 300	1 312	1 298	1 311	δ ciclu chinazolona
1 255	1 245	1 275	1 265	1 285	1 268	δ CH în plan
1 220	1 228	1 218	1 225	1 225	1 224	ν CO, δ CH
1 178	1 181	1 182	1 180	1 183	1 184	δ CH în plan
1 155	1 162	1 168	1 153	1 167	1 170	ν = C—O
1 110	1 112	1 108	1 110	1 103	1 105	δ CH în plan
1 095	1 080	1 072	1 075	1 072	1 072	δ CH în plan
978	974	975	972	963	965	δ CH=CH trans
—	870	—	—	865	—	δ CH în afara plan pentru H poziţia mediană
—	—	818	—	—	811	δ CH în afara plan pentru 2H poziţie alăturată
—	785	—	—	788	—	δ CH în afara plan pentru 3H alăturat
765	763	760	765	764	768	δ CH în afara plan pentru 4H alăturat
750	—	—	747	—	—	δ CH în afara plan pentru 4H alăturat (orto)

Spectrele RMN efectuate în dimetilsulfoxid deuterat, în cazul acizilor (I-III) şi în cloroform deuterat în cazul esterilor (IV-VI), confirmă structurile deduse din sinteză. Astfel, în cazul compuşilor I, II, IV, V la $\delta = 7{,}2$—$8{,}3$ ppm apare un semnal sub forma unui multiplet corespunzător la 7 protoni aromatici (3 de la C^6, C^7, C^8 din chinazolonă şi 4 din nucleul benzenic al grupei stiril). La compuşii III şi VI, cei 4 protoni ai nucleului benzenic din grupa stiril sînt evidenţiaţi de un sistem A_2B_2 ($\delta = 6{,}85$ ppm şi $7{,}55$ ppm) în concordanţă cu o substituţie para a inelului benzenic. Protonul din poziţia 5 a chinazolonei dă un semnal la $\delta = 8{,}15$—$8{,}25$ ppm, sub formă de cuartet apărut în urma unor cuplaje de 7,1,2 Hz, caracteristic pentru cuplajele o,m,p în inelele aromatice. Protonii dublei legături exociclice din grupa stiril dau un semnal sub forma unui sistem AB ; primul dintre aceşti protoni apare la $\delta = 6{,}75$—$6{,}95$ ppm iar cel de al doilea la $\delta = 7{,}95$—$8{,}1$ ppm. Ultima grupă de semnale sînt date de cei doi protoni ai grupei metilen, care apar sub formă de singlet la $\delta = 5{,}08$—$5{,}3$ ppm. Aceste rezultate sînt în concordanţă cu rezultatele determinărilor spectrale RMN efectuate şi pe alţi compuşi cu structură chinazolonică (11).

Spectrele UV, efectuate în soluţii în alcool etilic, confirmă existenţa unui sistem puternic conjugat. În spectrele compuşilor apar două benzi, una la $\lambda = 227$ nm cu coeficienţi molari de extincţie foarte ridicaţi $\log \Sigma = 4{,}45$ şi o a doua bandă situată la $\lambda = 350$ nm ($\log \Sigma = 4{,}41$).

În spectrele UV ale compuşilor chinazolonici, care nu conţin grupa stiril apar trei benzi : prima în regiunea 220—230 nm, cu coeficient molar de extincţie foarte mare, a doua în regiunea 260—280 nm şi a treia în regiunea 300—320 nm, ultimele avînd coeficienţi molari de extincţie mici (12, 13, 14). În cazul compuşilor stirilici, prima bandă rămîne nemodificată, în timp ce ultimele două benzi se contopesc, apărînd o bandă deplasată spre roşu (λ = 350 nm) şi cu coeficienţi molari de extincţie foarte ridicaţi (log Σ = 4,41). Poziţia acestei benzi, precum şi valorile ridicate ale coeficienţilor molari de extincţie, indică o tranziţie electronică $\pi \rightarrow \pi^*$ şi $n \rightarrow \pi^*$. Toate aceste determinări spectrale confirmă structura produşilor I—VI.

Asupra produşilor noi sintetizaţi s-au efectuat şi o serie de testări farmacodinamice şi microbiologice. S-a constatat că toţi cei şase compuşi au toxicitate foarte redusă, că deprimă motilitatea spontană şi motilitatea provocată prin amfetamină. În special, compuşii III şi VI au acţiune deprimantă asupra sistemului nervos central, potenţînd somnul produs prin hexobarbital (III 89% şi VI 64%). De asemenea, compuşii sînt dotaţi cu acţiune antibacteriană remarcîndu-se în special compuşii 2-(o-hidroxistirilici), activi asupra unor bacterii grampozitive.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. *Acidul 2-(o-hidroxistiril)-4-(3H)-chinozolon-3-il-acetic* $C_{18}H_{14}N_2O_4$ GM = 322,31.

2,16 g (0,01 mol) acid 2-metil-4(3H)-chinazolon-3-il-acetic se dizolvă în 25 ml acid acetic glacial prin încălzire la reflux, Se adaugă 1 g (0,01 moli) trietilamina şi 1,46 g (0,012 moli) aldehidă salicilică. Se fierbe la reflux timp de 3 ore şi se lasă 24 de ore la temperatura camerei. Se precipită produsul brut prin adăugare de 200 ml apă, se fierbe 10 minute, se lasă să se răcească şi se esorează. După spălare cu apă, se cristalizează, iniţial din alcool metilic diluat (3 : 1), apoi din alcool metilic. Se obţin 0,95 g (Rdt=29%) produs galben cristalin cu p.t.=272—274° (desc). Este foarte solubil în alcooli (metilic, etilic), dioxan, dimetilformamida, insolubil în ligroină, benzen şi eter etilic.

Această tehnică a fost folosită pentru toţi produşii sintetizaţi cu deosebirea că pentru esterii metilici (IV—VI) se folosesc numai 10 ml acid acetic.

II. *Acidul 2-(m-hidroxistiril)-4(3H)-chinazolon-3-il-acetic* $C_{18}H_{14}N_2O_4$ GM = 322,31

Din 2.16 g acid 2-metil-4(3H)-chinazolon-3-il-acetic şi 1,46 g p-hidroxibenzaldehida se obţin 1,01 g (Rdt=31,2%) produs cristalizat galben oranj cu p.t.=278—80° (desc). Este solubil în alcooli, dioxan, insolubil în eter, benzen şi cloroform.

III. *Acidul 2-(p-hidroxistiril)-4(3H)-chinazolon-3-il-acetic* $C_{18}H_{14}N_2O_4$ GM = 322,31

Din 2,16 g acid 2-metil-4(3H)-chinazolon-3-il-acetic şi 1,46 g p-hidroxibenzaldehidă se obţin 0,92 g (Rdt=28,5%) produs galben auriu cu p.t.= 298—300° (desc) solubil în alcooli, dimetilformamidă, dioxan, insolubil în benzen, eter şi cloroform.

IV. *Esterul metilic al acidului 2-(o-hidroxistiril)-4 (3H)-chinazolon-3-il-acetic* $C_{19}H_{16}N_2O_4$ GM = 336,34

Din 2,32 g (0,01 moli) ester metilic al acidului 2-metil-4(3H)-chinazolon-3-il-acetic şi 1,46 g aldehidă salicilică se obţin 0,96 g (Rdt=28,5%) produs galben microcristalin cu p.t.=215°. Este solubil în alcolii, greu solubil în cloroform, insolubil în benzen şi eter.

V. *Esterul metilic al acidului 2-(m-hidroxistiril)-4 (3H)-chinazolon 3-il-acetic* $C_{19}H_{16}N_2O_4$ GM =336,34

Din 2,32 g ester metilic al acidului 2-metil-4(3H) chinazolon 3-il-acetic şi 1,46 g m-hidroxibenzaldehida se obţin 1 g (Rdt=29,4%) cristale mici colorate în roz cu p.t.=218°. Este solubil în alcool, dimetilformamidă, greu solobil în cloroform, insolubil în eter, benzen şi ligroină.

VI. *Esterul metilic al acidului 2-(p-hidroxistiril)-4 (3H)-chinazolon-3-il-acetic* $C_{19}H_{16}N_2O_4$ GM=336,34

Din 2.32 ester metilic al acidului 2-metil-4-(3H)-chinazolen-3-il-acetic şi 1,46 g p-hidroxibenzaldehidă se obţin 1,05 g (Rdt=31,2%) produs galben, frumos cristalizat în ace lungi, mătăsoase cu p.t.=257° solubil în alcooli, greu solubil în cloroform, insolubil în solvenţi organici hidrofobi.

CONCLUZII

1. S-au sintetizat şase compuşi noi, necitaţi în literatura consultată, din seria 2-hidroxistiril-4-(3H)-chinazolonei prin condensarea acidului (2-metil-4 (3H)-chinazolon-3-il-acetic sau a esterului său metilic cu o,m,p-hidroxibenzaldehidele.

2. Produşii au fost caracterizaţi prin determinări cantitative de C,H,N.

3. Confirmarea structurii lor a fost făcută prin studiul spectrelor în IR, RMN şi UV.

BIBLIOGRAFIE

1. BOGERT N.T., BEAL G.D., AMEND C.G. — *J. Amer. chem. soc.*, 1910, 32, 1 654.
2. HEILBORN I.M., KITCHEN F.N., PARKES E.B. — *J. chem. soc.*, 1925, 127, 2 167.
3. MOSKALENKO R., SAVELIEVA G.J. — *Himia Heterocl. Soedinenii,* 1969, 2, 348.
4. MONTI L., SIMONETTI A. — *Gaz. chim. ital.*, 1941, 71, 651.
5. MONTI L., PIRAS S., OSTI A. — *Gaz. chim. ital.*, 1941, 71, 654.
6. MONTI L., SIMONETTI A. — *Gaz. chim. ital.*, 1941, 71, 658.
7. BAMI H., OHATT M. — C.A., 1958, 52, 18 453.
8. PARMAR S., KUMAR R. — *J. med. Chem.*, 1968, 11, 635.
9. SRIVASTAVA K.S. — *Ind. J. Pharm.*, 1970, 32, 97.
10. AVRAM LIVIU — sub tipar nota I la rev. *Farmacia (Buc.).*
11. GASPAR OLGA — teza de doctorat, I.M.F., Bucureşti, 1972.
12. BERECHET ANA — teza de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1970.
13. CHATTERJEE A., RAYCHAUDURI R. — *J. ind. Chem. soc.*, 1969, 2, 103.
14. THAKKAR R.K., PATEL S.R. — *Bul. chem. soc. Jap.*, 1969, 11, 3 198.

Articol intrat în redacţie la 21.XI.1972

Indicele de clasificare : 547.856

RÉSUMÉ

L. Avram, I. Ursu-Kenyeres, Victoria Ursu-Kenyeres — DÉRIVÉS 2-STYRIL-4(3H)-QUINAZOLONIQUES. NOTE II. LA CONDENSATION DE L'ACIDE 2-MÉTHYL-4(3H)-QUINAZOLONE-3-IL-ACÉTYL AVEC LES MONOHYDROXY-BENZALDÉHYDES

On a obtenu six composés nouveaux à partir de la série 2-styril-4(3H)-quinazolone, par la condensation de l'acide 2-méthyl-4(3H)-quinazolone-3-il-acétique et de son ester méthylique avec les monohydroxy-benzaldéhydes, dans le but de les examiner du point de vue pharmacodynamique et microbiologique. Les produits ont été caractérisés par des

déterminations quantitatives de C, H et N et leur structure a été confirmée par des études spectrales en IR, RMN et UV.

Les tests pharmacodynamiques et microbiologiques préliminaires ont montré que tous les composés ont une toxicité très réduite et certains d'entre eux sont pourvus d'une action déprimante sur le S.N.C. et d'une action antimicrobienne sur quelques bactéries gram-positives.

ZUSAMMENFASSUNG

L. Avram, I. Ursu-Kenyeres, Victoria Ursu-Kenyeres — DERIVATE VON 2-STIRYL-4 (3H)-CHINAZOLON. II. BERICHT. KONDENSIERUNG DER 2-METHYL-4(3H)-CHINAZOLON-3-YL-AZETYLSÄURE MIT MONOHYDROXIBENZALDEHYDEN

Man erhielt 6 neue Produkte aus der Serie 2-Stiryl-4(3H)-Chinazolon durch Kondensierung der 2-Methyl-4(3H)-Chinazolon-3-yl-azetylsäure und ihres Methylesters mit Monohydroxibenzaldehyden, um sie pharmakodynamisch und mikrobiologisch zu testen. Die Produkte wurden durch quantitative Bestimmungen von C, H und N gekennzeichnet und ihre Struktur wurde durch Spektralprüfungen im IR, RMN und UV bestätigt.

Die vorläufigen pharmakodynamischen und mikrobiologischen Teste zeigen, dass alle Produkte eine äusserst geringe Toxizität aufweisen, einige eine deprimierende Wirkung auf das ZNS und antimikrobielle Wirkung auf grampositive Bakterien ausüben.

SUMMARY

L. Avram, I. Ursu-Kenyeres, Victoria Ursu-Kenyeres — 2-STYRIL-4-(3H)-QUINAZOLONIC DERIVATIVES. NOTE II. CONDENSATION OF 2-METHYL-4(3H)-QUINAZOLON-3-IL-ACETYL ACID WITH MONOHYDROXYBENZALDEHYDES

Six new compounds were obtained from the series of 2-styril-4-(3H)-quinazolone, by condensation of 2-methyi-4(3H)-quinazolon-3-il-acetic acid and of its methyl ester with monohydroxy-benzaldehydes, in view of their pharmacodynamic and microbiological testing. Their products were characterized by quantitative determinations of C, H and N and their structure was confirmed by IR, UV and NMR spectral studies. The preliminary pharmacodynamic and microbiological testings showed that all the compounds have a very low toxicity and that some of them have the capacity to depress the central nervous system. They also have an anti-microbial action against some grampositive bacteria.

РЕЗЮМЕ

Л. Аврам, И. Урсу-Кениерес, Виктория Урсу-Кениерес — 2-СТИРИЛ-4 3(Н) — ХИНОЗОЛОНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ. СООБЩЕНИЕ II. КОНДЕНСАЦИЯ 2-МЕТИЛ-4-(3Н)- ХИНОЗОЛОН-3-ИЛ-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ПОМОЩИ МОНОГИДРОКСИБЕНЗАЛЬДЕГИДАМИ

Было получено 6 новых производных ряда 2-стирил-4 (3 Н)-хинозолона путем конденсации 2-метил-4-(3Н) -хинозолон-3-ил-уксусной кислоты и ее метилового эстера при помощи моногидроксилбензалдегидов для их фармакодинамического и микробиологического тестирования.

Были установлены их особенности путем количественного определения С, Н и N, а их структура была подтверждена спектральными исследованиями с использованием ИК, РМН и УК.

Фармакодинамические и микробиологические предварительные исследования показали, что все эти производные обладают весьма слабой токсичностью и что некоторые из них оказывают подавляющее действие на центральную нервную систему, обладая противомикробным действием на некоторые грам-положительные бактерии.

Influența substanțelor tensioactive în vibroextracție

Nota 1. Reproductibilitatea procedeului vibroextracție — agent tensioactiv

I. Andrei

Disciplina de tehnică farmaceutică, Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT *S-au studiat parametrii care influențează extracția folosindu-se diverși agenți tensioactivi, în vederea stabilirii celor mai bune condiții de lucru.*

Procedeul este perfect reproductibil, deoarece parametrii urmăriți: densitate, pH, tensiune superficială, conținut în alcaloizi, reziduu, au variat în limite foarte strînse. De asemenea, calitatea principiilor active este aceeași cu a celor obținuți prin percolare.

Turboextracție, Vibroextracție, Agent tensioactiv

Preocuparea cercetătorilor de a mări randamentul în procesele extractive, ca și de a obține produse conservabile și de bună calitate au dus la apariția de noi procedee tehnice și folosirea de noi solvenți sau adjuvanți.

Astfel a apărut agitarea mecanică, folosirea ultrasunetelor, turboextracția și vibroextracția sau procedee extractive pe schimbători de ioni, cromatografie etc. (1, 2, 6, 7, 14, 15, 27, 28, 41, 42, 43).

În ultima perioadă, folosirea agenților umectanți și tensioactivi au dus la o serie de lucrări de mare importanță teoretică și practică (3, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 17, 18, 21, 24, 41, 44).

Cu o mare aplicativitate pentru farmacie s-au impus mai ales, metodele de extracție prin turboextracție și vibroextracții.

Turboextracția introdusă de cercetătorii cehi (33, 34) constă în agitarea intensivă a drogului și solventului cu ajutorul unor cuțite. În acest fel apare și o sfărîmare mai accentuată a drogului, care favorizează difuziune — osmoza și dizolvarea principiilor active. De asemenea, curentul foarte puternic ce se crează între spațiile intercelulare produce o presiune mărită favorabilă învingerii forțelor de adsorbție și absorbție ce se găsesc în sistemul complex intra- și extracelular.

Acest procedeu extractiv depinde de numărul de rotații pe minut (minimum 10 000) și durata de expunere.

În general s-au obținut, după 10 minute rezultate asemănătoare cu cele prevăzute în farmacopee (33, 34).

Însă, au fost cazuri, cînd rezultatele sînt inferioare celor așteptate. De aceea s-au făcut modificări în aparataj sau în condițiile de lucru.

Astfel, I. Stivici și R. Senjkovici, cercetători iugoslavi (44), au imaginat un procedeu mixt de turboextracție (5 minute) cu o pauză de 24 de ore

(o macerare obişnuită), după care s-a repetat agitarea 5 minute. Rezultatele au fost mai bune.

În turboextracţie gradul de mărunţire joacă un rol important ; cu cît gradul de fineţe al drogului este mai mare cu atît creşte şi randamentul (17, 18, 20, 21, 22), fără a creşte prea mult şi reziduul.

Totuşi, un grad de mărunţire prea avansat nu este recomandat, deoarece de la o anumită mărime randamentul începe să scadă, mărindu-se în schimb cantitatea de balast.

Un alt factor care intervine în această metodă este temperatura care creşte o dată cu mărirea timpului de expunere (33). Faptul acesta impune, pentru a nu se altera principii activi termolabili, o răcire a aparatului în timpul operaţiei de extracţie.

Interesant este faptul că folosirea metodelor rapide de agitare duc la o mărire a concentraţiei alcoolice, mai ales la drogurile cu un conţinut mare în celuloză. Aceasta se explică prin faptul că celuloza reţine mai uşor apa din amestecul hidroalcoolic (32).

Turboextracţia a fost introdusă în DAB 7 pentru unele soluţii extractive (49). Nu se aplică la drogurile cu volum prea mare de exemplu : Tinctura Arnica (45) sau la drogurile în care timpul de lucru nu este suficient pentru extracţie (exemplu drogurile cu glicoside).

Totuşi, această metodă este avantajoasă pentru farmacie, întrucît se pot folosi unele aparate mici, de tip casnic Komet, Turmix etc., care pot da bune rezultate pentru cantităţi mici de soluţii extractive (3, 4, 5, 16, 17, 18, 30, 49).

Metoda vibroextractivă, iniţiată de cercetătorii români (24, 25, 26, 27, 28) a fost o sursă continuă de cercetări şi rezultate.

Această metodă suplineşte unele deficienţe ale turboextracţiei adică temperatura nu se ridică prea mult, nu extrage substanţe balast în cantităţi prea mari, iar separarea lichidului extractiv se face relativ uşor.

Aparatura folosită este simplă şi uşor de confecţionat. Piesa sa principală este un electromagnet alimentat cu curent alternativ (frecvenţă 50 Hz). Prin intermediul unui oscilator mecanic se produc vibraţii cu frecvenţe fundamentale de 100 Hz, precum şi armonice cu o frecvenţă mai înaltă. La aparatele mai noi se poate varia atît frecvenţa, cît şi amplitudinea.

Prin intermediul unei tije, oscilatorul transmite vibraţiile mecanice unui disc cu profil hidrodinamic. Această formă favorizează formarea vîrtejurilor Karmann, care pun în mişcare întreaga masă de lichid.

Prin schimbarea profilului discului se obţin vîrtejuri (curenţi) care pornesc spre suprafaţa lichidului şi apoi spre interior sau spre exterior şi apoi spre suprafaţa lichidului.

Dacă se adaptează un profil conic sau un sistem de lame dreptunghiulare se pot obţine şi curenţi laterali, care izbesc solventul de pereţii vasului sau rotesc lichidul.

În timpul funcţionării se produc vibraţii mecanice şi unde sonore de înaltă frecvenţă. Cu cît frecvenţa vibraţiilor creşte, cu atît formarea de unde de înaltă frecvenţă este mai mare (pînă la 20 000 Hz), putînd ajunge pînă la 30% din energia de vibrare. În acest fel vibraţiile sînt transmise în lichid, se face o amestecare şi agitare energică a acestuia, iar substanţele insolubile aflate în suspensie se dispersează omogen.

Extracţia necesită un minim de timp deoarece echilibrul între faze se face rapid, mai ales cînd drogul este adecvat mărunţit.

Într-o lucrare anterioară s-au studiat o serie de parametri ce pot interveni în procesul extractiv. Rezultatele obţinute (26, 28) au arătat o serie de avantaje ale acestei metode :

— dă randamente comparabile cu macerarea ;

— dă rezultate apropiate cu percolarea, mai puţin cu drogurile cu o structură dură (coji, rădăcini, seminţe) ;

— timpul optim de extracţie variază în jur de 10—20 minute ;

— nu se ridică temperatura decît cu maximum 2°—3° la 10 minute de expunere ;

— reziduul este în cantitate mai mică decît la cel obţinut de la soluţiile preparate prin macerare sau percolare.

Literatura mai citează folosirea *agitaţiei electromagnetice* (un aparat de laborator) pentru extracţia rutozidului din *Sophora Japonica,* precum şi o combinare între acest procedeu şi vibroextracţie (46).

Pentru mărirea randamentelor în soluţiile extractive s-a studiat în ultimii ani folosirea de umectanţi, solubilizanţi, tensioactivi (3, 11, 21, 31). Adăugarea acestora în solvenţi a dus la unele rezultate favorabile, citate în literatură.

Acţiunea acestor substanţe este foarte complexă şi nu a fost încă total lămurită.

În linii mari se bazează pe următoarele fenomene :

a) *Umectarea* realizează un contact intim între solid şi lichidul extractiv, etalarea lichidului făcîndu-se spontan, fără intervenţia vreunei acţiuni din afară ; umectanţii au o tensiune superficială scăzută, fără a fi însă cu toţii tensioactivi. Structura lor este însă amfipatică.

I. Goette şi D. G. Dervichian au studiat aprofundat umectanţii şi au emis o serie de ipoteze, care au dus la folosirea lor în procesele extractive ; umectanţii acţionează asupra membranei celulare pe care o face mai permeabilă ; apoi ajută la dizolvarea lipidelor sau opresc acţiunea unor sisteme enzimatice.

În acest fel randamentele cresc pînă la 10—20% printr-o mai bună penetraţie a solventului în celule (18, 29, 32, 35, 43). Această metodă însă prezintă şi unele dificultăţi deoarece favorizează formarea de emulsii şi produc spumificări intense.

b) *Solubilizarea,* prin care unii tensioactivi, acţionînd asupra moleculelor de tip lipoidic, formează săruri cu substanţele active extrase. În acest fel se uşurează pătrunderea solventului în protoplasma celulară (37, 40, 48).

Pe de altă parte, acţiunea solubilizantă a acestor substanţe se datoreşte capacităţii lor de a forma micelii, care înglobează moleculele hidrofobe ale substanţelor insolubile, precum şi proprietăţile lor de a scădea tensiunea superficială, fapt ce împiedică precipitarea substanţelor dizolvate.

Prin structura lor, miceliile includ particulele substanţei hidrofobe, provocînd suspendarea, emulsionarea sau solubilizarea coloidală omogenă a acestora.

Cu ajutorul substanţelor tensioactive, în special a celor neionogene se pot solubiliza multe substanţe ca de exemplu : oleurile volatile (35, 36), tincturi cu oleorezine, rezine şi balsamuri etc.

De asemenea, folosind proprietăţile lor solubilizante sînt mărite randamentele la soluţiile extractive ale unor droguri vegetale (*Fol. Belladonnae, Radix Ippecacuanhae, Cortex Cinchonae, Radix Gentianae* etc.) (17, 18, 22, 28, 33, 43).

c) Formarea de complecşi intre principiile active şi substanţele tensioactive.

Din observaţiile unor cercetători : Mosqueira. Torrado, Cadorniga — Carro (8, 9, 10, 11), Piroli G. (38), Durek-Kluczykowski B. (17, 18), Gluzman M. K. (19), Hamill R. D. (23), Vogt H. (48) etc. s-a ajuns la concluzia formării unor produşi complecşi între miceliu şi substanţa activă. Acest fapt impune necesitatea adăugării tensioactivului în solvent pînă ce se ajunge şi se depăşeşte uşor concentraţia lui critică micelară.

Din cele arătate mai sus reies o serie de rezultate bune dar şi unele mai puţin satisfăcătoare, în special la drogurile cu o consistenţă tare. De aceea în lucrările efectuate s-a urmărit influenţa substanţelor tensioactive asupra extracţiei folosind vibroextracţia.

În literatura consultată nu s-a studiat pînă acum această problemă sub acest aspect.

De aceea, s-au folosit ca modele coaja de China şi rădăcina de ipeca care nu au dat în totalitate, rezultate comparabile cu percolarea, nici prin turboextracţie şi nici prin vibroextracţie. Aceste rezultate sînt în funcţie de aparatul folosit, de solvent, de substanţele tensioactive adăugate, de umectare, de gradul de mărunţire, de timp, de temperatură etc.

Pentru început s-a căutat să se găsească experimental, cei mai buni parametri care să conducă la găsirea celor mai bune rezolvări.

Reproductibilitatea
(Extracţia cu alcool 30° cu „Clorură de benzalkoniu 1 %"

Durata umectării (în min.)	Timpul de vibroextracţie (în min.)	Probele	Densitatea			pH		
			pe probă	media	± %	pe probă	media	± %
		1	0,7379			4,7		
—	20	2	0,7301	0,7342	−0,6 +0,5	4,9	4,81	−2,3 +1,8
		3	0,7347			4,85		
		1	0,7146			4,9		
5	20	2	0,7146	0,7130	−0,8 +0,5	4,6	4,73	−2,8 +3,6
		3	0,7099			4,7		
		1	0,6906			4,6		
10	20	2	0,6835	0,6860	−0,5 +0,7	4,8	4,70	−2,1 +2,1
		3	0,6843			4,7		
		1	0,6835			4,8		
20	20	2	0,6796	0,6822	−0,4 +0,2	4,9	4,83	−0,6 +1,4
		3	0,6835			4,8		
		1	0,7029			4,2		
30	20	2	0,7029	0,7033	−0,1 +0,1	4,3	4,26	−1,4 +0,9
		3	0,7043			4,3		

I. REPRODUCTIBILITATEA PROCEDEULUI VIBROEXTRACŢIE — AGENT TENSIOACTIV

S-a studiat reproductibitatea acesui procedeu combinat in condiţii constante de temperatură, concentraţie alcoolică, tensioactiv şi timp de vibroextracţie ; s-a variat numai timpul de umectare.

În aceste experimentări s-a folosit ca solvent alcoolul etilic de 30°, la care s-a adăugat 1% clorură de benzalconiu. Drogul folosit, coaja de China groscior mărunţită (sita III) a fost în prealabil folosită fie neumectată, fie umectată 5 min., 10 min., 20 min. şi 30 min. Timpul de vibroextracţie a fost constant de 20 minute.

Fiecare experiment a fost repetat de cel puţin 3 ori. S-au determinat densităţile, pH-ul, tensiunea superficială, conţinutul în alcaloizi şi reziduul rămas după evaporarea tincturii.

Din datele arătate în tabelul 1 se poate trage concluzia că metoda iniţială este reproductibilă, cînd condiţiile de experimentare rămin constante. Variaţia parametrilor studiaţi este cuprinsă în limite mici, uneori chiar foarte strînse.

a) *Densitatea* variază, în general, între ± 1%, fiind mult mai stabilă cînd umectarea se face pe un timp mai îndelungat (20—30 min.).

b) *Varietăţile de pH* sint minime de 1—2 zecimi de unitate. Aceste limite reflectă însă şi sensibilitatea pH-metrului folosit, ca şi variaţiile de tensiune din reţeaua electrică.

Tabelul I

vibroextracţiei
a coajei de China (III) ce conţine 6,6 g alcaloizi %)

dyne/cm²			Alcaloizi extraşi din 100 g drog			Reziduu		
pe probă	media	± %	pe probă	media	± %	pe probă	media	± %
36,18			3,6895			3,447		
35,68	35,94	−0,7 +0,3	3,6505	3,6707	−0,6 +0,5	3,358	3,399	−1,2 +1,4
35,97			3,6711			3,394		
35,68			3,5730			3,335		
35,45	35,50	−0,4 +0,5	3,5730	3,5616	−0,7 +0,3	3,378	3,353	−0,6 +0,7
35,38			3,5388			3,347		
35,66			3,5730			3,254		
35,02	35,32	−0,9 +0,9	3,5175	3,5066	−0,7 +0,9	3,309	3,267	−0,9 +1,3
35,27			3,5294			3,238		
34,79			3,4175			3,293		
35,45	36,07	−0,8 +1,0	3,3989	3,4111	−0,4 +0,2	3,265	3,282	−0,6 +0,3
34,98			3,4170			3,288		
35,68			3,5145			3,388		
35,68	35,72	−0,2 +0,3	3,5145	3,5180	−0,1 +0,2	3,374	3,384	−0,3 +0,2
35,81			3,5250			3,390		

Fixarea, în limite mai mici a pH-ului apare mai pregnantă la drogurile umectate timp de 20—30 de minute.

c) *Tensiunea superficială* oscilează între limite foarte mici deşi s-a folosit pentru determinări metoda stalagmometrică, care nu este de cea mai mare precizie.

Tensiunea superficială variază între —0,9 şi +1,0 la sută, deci cu o eroare acceptabilă. O umectare mai avansată fixează şi acest parametru la valori constante.

d) Randamentul privind *conţinutul în alcaloizi* este cuprins în limitele admise de normele în vigoare : ±0,9%.

Aceste determinări foarte exacte, imprimă net caracterul de reproductibilitate a metodei.

Erorile cele mai mici apar la extracţiile la care drogul a fost umectat timp de 20—30 de minute.

e) *Reziduurile* au variat în limite mici ±1%, cu aceeaşi tendinţă de constanţă la drogurile umectate mai mult timp.

În concluzie, metoda combinată vibroextracţie-tensioactiv este reproductibilă, neavînd variaţii deosebite care s-o facă improprie folosirii frecvente în farmacie sau industrie.

Atrage atenţia constanţa datelor la experimentările făcute cu drogul umectat timp de 20—30 de minute. În aceste condiţii se ajunge la un echilibru al fenomenelor interne : umectarea substanţelor protoplasmatice şi a substanţelor active, crearea membranei semipermeabile proprii procesului extractiv selectiv, crearea condiţiilor de extracţie a tuturor substanţelor solubile în solvent etc.

În afara obţinerii unor date cantitative reproductibile s-a urmărit dacă reproductibilitatea este şi *calitativă* faţă de procedeul clasic de extracţie : percolarea.

Pentru aceasta s-au cercetat tincturile de China obţinute prin ambele procedee cu ajutorul cromatografiei în strat subţire (39, 47).

Gama soluţiilor studiate a fost mult mai largă, deoarece ne-am folosit de tincturi preparate cu alcool de diferite concentraţii (70^c, 50^c, 30^c), cu diferiţi agenţi tensioactivi în diferite concentraţii : acid formic 1%, clorură de benzalconiu 1 şi 2%, tween 80 1 şi 2%, lauril sulfat de sodiu 1 şi 2%, Tego-Betain L_7 2%, span 80 2%. Ca martori s-au folosit soluţiile alcoolice cu chinină, chinidină, cinconină şi cinconidină şi tincturile preparate numai cu alcool şi fără nici un adjuvant.

Ca eluent s-a folosit sistemul benzen : acetonă : eter : amoniac 25% : trietanolamină (8 : 12 : 2 : 0,6 : 2). Ca revelator s-a întrebuinţat reactivul Dagendorff-Munier, care a dat coloraţii deosebit de clare.

Acest sistem a avut calitatea de a separa foarte bine spoturile principalilor alcaloizi de chinină-chinidină şi cinconină-cinconidină, luate ca martor.

De asemenea, în afara acestor alcaloizi principali mai apar încă patru grupuri de spoturi foarte bine diferenţiate, cu Rf mai mare sau mai mic faţă de alcaloizii principali.

Soluţiile extractive obţinute cu alcool 70^c dau spoturi bine conturate. Indiferent de metoda de obţinere, percolare sau vibroextracţie, de agentul adjuvant folosit, apare deosebit de evident identitatea spoturilor, identitatea conţinutului în alcaloizii extraşi. Nu există nici o excepţie, care să se refere la numărul spoturilor sau valoarea Rf (fig. 1, 2 şi 3).

Aceleaşi aspecte apar şi la tincturile preparate prin percolare şi vibroextracţie cu alcool de 50^c (fig. 3 şi 4).

La concentraţia alcoolică de 30° sînt aceleaşi caracteristici (fig. 4, 5 şi 6). Singura excepţie o face extracţia cu lauril sulfat de sodiu 2% care, atît la percolare, cît şi la vibroextracţie dă spoturi mai mici, mai puţin colorate sau chiar nu mai apar (din cauza cantităţii mici de alcaloizi nedecelabile prin cromatografie — fig. 6).

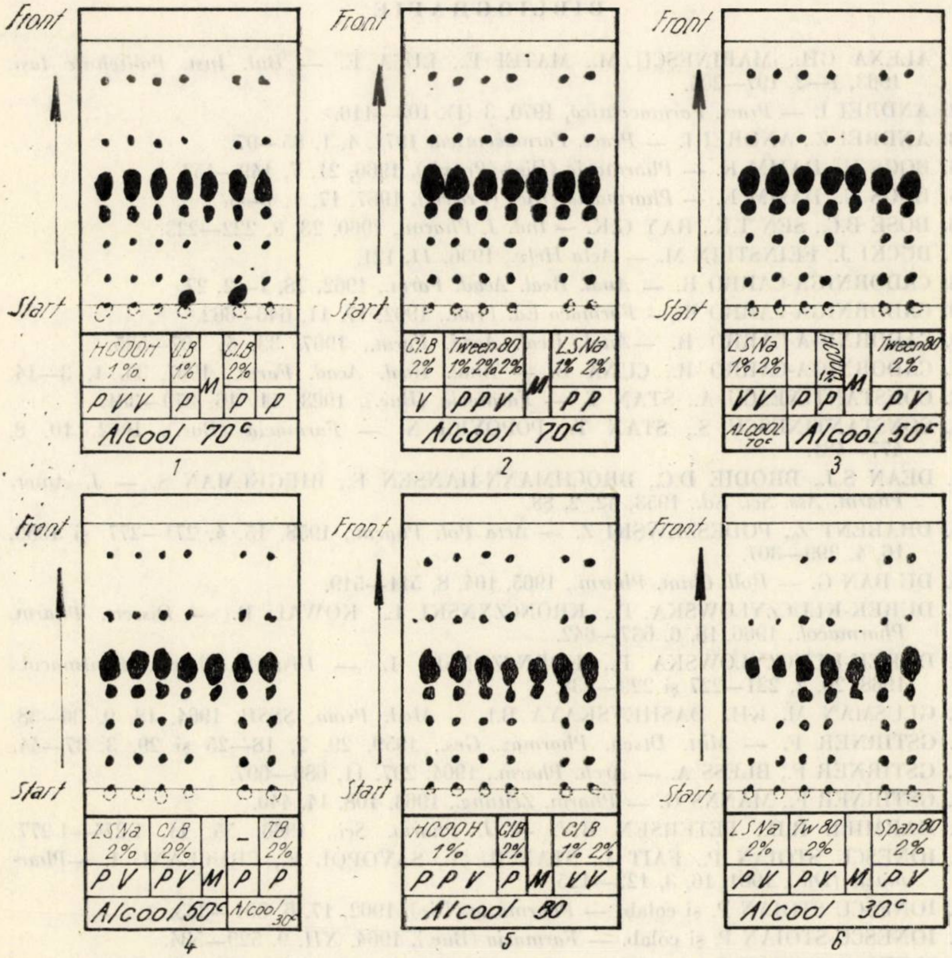


Fig. 1 — 6

De altfel, rezultatele cantitative au arătat că la această concentraţie alcoolică, randamentele cu lauril sulfat de sodiu sînt foarte mici.

La eluentul folosit, agenţii adjuvanţi nu au un spot specific, în afara clorurii de benzalkoniu. Acest tensioactiv, la extracţia în care s-a folosit alcool de 70° dă un spot specific în apropierea liniei de start. Mărimea ca şi culoarea deosebit de intensă a acestui spot poate fi considerată caracteristica clorurii de benzalkoniu.

Deoarece la concentraţiile alcoolice de 50c şi 30c nu apare acest spot se poate spune că apariţia lui depinde şi de alţi factori, în special de concentraţia alcoolică.

În concluzie, din rezultatele experimentale obţinute reiese reproductibilitatea calitativă şi cantitativă a acestui procedeu.

În notele următoare se vor studia şi ceilalţi parametri, care influenţează acest procedeu extractiv.

BIBLIOGRAFIE

1. ALEXA GH., MARINESCU M., MATEI E., LUCA E. — *Bul. Inst. Politehnic Iaşi*, 1963, *1—2*, 197—204.
2. ANDREI I. — *Pract. Farmaceutică*, 1970, 3 (1), 103—116.
3. ANDREI Z., ANDREI I. — *Pract. Farmaceutică*, 1971, 4, 1, 85—97.
4. BOGS U., DAMM K. — *Pharmazie (Die) (Praxis)*, 1966, 21, 7, 149—152.
5. BOGS U., DAMM K. — *Pharmazie (Die) (Praxis)*, 1967, 17, 1, 1—5.
6. BOSE B.C., SEN T.K., RAY G.K. — *Ind. J. Pharm.*, 1960, 23, 8, 222—223.
7. BÜCKI J., FEINSTEIN M. — *Acta Helv.*, 1936, *11*, 121.
8. CADORNIGA-CARRO R. — *Anal. Real. Acad. Farm.*, 1962, 28, 1—2, 27.
9. CADORNIGA-CARRO R. — *Farmaco Ed. Prad.*, 1962, 17, 11, 646—662.
10. CADORNIGA-CARRO R. —*Anal. Real. Acad. Farm.*, 1967, 33, 4, 507—525.
11. CADORNIGA-CARRO R., CUNA B. — *Anal. Real. Acad. Farm.*, 1967, 33, 1, 3—14.
12. CONSTANTINESCU A., STAN T. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, 11, 16, 379—381.
13. CONSTANTINESCU S., STAN T., POPOVICI N. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, 10, 8, 477—481.
14. DEAN S.J., BRODIE D.C., BROCHMANN-HANSEN E., RIEGELMAN S. — *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1953, 42, 2, 88.
15. DRABENT Z., PODESZEWSKI Z. — *Acta Pol. Pharm.*, 1958, 15, 4, 271—277 şi 1959, 16, 4, 299—307.
16. DU BAN G. — *Boll. Chim. Pharm.*, 1965, 104, 8, 511—519.
17. DUREK-KLUCZYLOWSKA B., KRONCZYNSKI L., KOWAL B. — *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, 1966, 18, 6, 637—642.
18. DUREK-KLUCZYLOWSKA B., KORNCZYNSKI L. — *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, 1968, 20, 2, 221—227 şi 229—238.
19. GLUSMAN M. KH., DASHEVSKAYA B.I. — *Med. Prom. SSSR*, 1964, 18, 9, 36—38.
20. GSTIRNER F. — *Mitt. Dtsch. Pharmaz. Ges.*, 1959, 29, 2, 18—25 şi 29, 3, 37—44.
21. GSTIRNER F., BLESS A. — *Arch. Pharm.*, 1964, 297, 11, 689—697.
22. GSTIRNER F., MANNS G. — *Pharm. Zeitung.*, 1963, 108, 14, 440.
23. HARMILL R.D., PETERSEN R.V. — *J. Pharm. Sci.*, 1966, 55, 11, 1 274—1 277.
24. IONESCU STOIAN P., FAIT I., STANCIU N., SAVOPOL E., CRUCEANU I. —*Pharmazie (Die)*, 1961, 16, 3, 122—125.
25. IONESCU STOIAN P. şi colab. — *Pharmazie (Die)*, 1962, 17, 6, 361—363.
26. IONESCU-STOIAN P. şi colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, *XII*, 9, 529—534.
27. IONESCU STOIAN P. şi colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, *XIII*, 12, 705—708.
28. IONESCU STOIAN P. şi colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1966, *XIV*, 7, 395—399.
29. KAZARNOVSHI L.S., KOJAN S.M. — *Med. Prom. SSSR*, 1961, 15, 10, 35—38.
30. KOCH F.E. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1964, 104, 39, 1 343—1 344.
31. KÜTTEL D. — *Pharmaz. Zhalle*, 1963, 102, 3, 115—124 ; 1964, 103, 1, 10—16 ; 1965, 104, 8, 570—574 ; 1967, 106, 1, 12—14 şi 15—18 ; 1967, 106, 2, 70—74 ; 1968, 107, 8, 593—600.
32. LÜDDE K.H. — *Pharm. Ztg.*, 1961, 106, 36, 1 092—1 094.
33. MELICHAR M. — *Pharmazie (Die)*, 1958, 13, 6, 325—329, 330—333.
34. MELICHAR M., RUSEK V., SOLICH J. — *Cesk-Farm.*, 1953, LI, 10—11, 338—344.
35. MIHAILOVA D., MINKOV E., TRANDAFILOV T. — *Pharmazie (Die)*, 1966, 21, 8, 483—485 ; 1968, 23, 5, 260—263.
36. MINKOV E., MIHAILOVA D., TRANDAFILOV T. — *Pharmazie (Die)*, 1966, 21, 10, 611—613.

37. MUNZEL K., BUCHI J., SCHULTZ O. — Galenisches Praktikum. Wiessenschaftliche Verlagsgeselschaft, Stuttgart, 1959, 149—158.
38. PIROLI G., MONTANINI I. — *Boll. Chim. Pharm.*, 1964, 103, 5, 345—350 şi 351—357.
39. RANDERATH K. — Cromatographie sur conches minces — Gauthier — Villards, Paris, 1964, p. 106.
40. RHODES C.T., DONBROW M. — *J. Pharm. Sci.*, 1965, 54, 7, 1 069—1 071 şi 54, 8, 1 130—1 132.
41. SCHRADER H. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1966, 106, 13, 412—414 şi 106, 38, 1 321—1 323.
42. SKAUEN D.M. — *J. Pharm. Sci.*, 1967, 56, 11, 1 373—1 385.
43. SRIVASTAVA G.P., CHADHA T.N. — *J. Pharm. Sci.*, 1963. 52, 3, 299—301.
44. STIVIC I., SERYKIVICI R. — *Acta Pharm. Jugoslav.*, 1964, 14, 3—4, 59—65.
45. TROSE D. — *Pharmazie (Die)*, 1966, 21. 2, 46—47.
46. VASILESCU M.V. — *Farmacia (Buc.)*, 1968, *XVI*, 6, 341—345 ; 1969, *XVII*, 9, 553—558.
47. VANHAELEN M. — *J. Pharm. Belg.*, 1969, *XXIV*, 3—4, 87—127 ; 1970, *XXV*, 3, 175—214.
48. VOGT H., DILLMANN R. — *Pharm. Ind.*, 1966, 28, 3, 146—148.
49. * * * — *Dtsch. Arzneibuch* 7 Ausgabe, Berlin, R.D.G., 1968.

Articol intrat în redacţie la 31.IV.1972.

Indicele de clasificare : 615—015.24

RÉSUMÉ

I. Andrei — L'INFLUENCE EXERCÉE PAR LES SUBSTANCES TENSIO-ACTIVES DANS LA VIBRO-EXTRACTION. NOTE I. LA REPRODUCTIBILITÉ DU PROCÉDÉ VIBRO-EXTRACTION — AGENT TENSIO-ACTIF

On a étudié les paramétres qui influencent l'extraction en utilisant divers agents tensio-actifs, afin d'établir les meilleures conditions de travail.

Le procédé est parfaitement reproductible, vu que les paramètres étudiés — densité, pH, tension superficielle, teneur en alcaloïdes, résidu — ont varié entre des limites très étroites. Pareillement, la qualité des principes actifs est la même que chez ceux obtenus par percolation.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Andrei — EINFLUSS DER TENSIOAKTIVEN SUBSTANZEN AUF DIE VIBROEXTRAKTION. I. BERICHT. REPRODUZIERUNG DES VORGANGES VIBROEXTRAKTION-TENSIOAKTIVES AGENZ

Man untersuchte die Parameter welche die Extraktion beeinflussen und benützte verschiedene tensioaktive Agentien um die besten Arbeitsbedingungen zu bestimmen.

Der Vorgang est leicht zu reproduzieren da die überprüften Parameter wie Densität pH, Oberflächenspannung, Alkaloidgehalt und Abfälle nur innerhall kleinen Grenzen schwankten. Desgleichen ist die Qualität der aktiven Prinzipe dieselbe wie bei jenen die durch Perchlorierung gewonnen wurden.

SUMMARY

I. Andrei — THE INFLUENCE OF TENSIOACTIVE SUBSTANCES IN VIBRO-EXTRACTION. NOTE I. REPRODUCIBILITY OF THE PROCEDURE VIBROEXTRACTION-TENSIOACTIVE AGENT

The parameters were studied that influence the extraction and various tensioactive agents were employed with the aim te determine the best working conditions. The procedure is perfectly reproducible since the parameters that were followed : density, pH, superficial tension, alcaloid contents, residue, varied within very narrow limits. Also the quality of the active principles is the same with that of preparations obtained by percolation.

РЕЗЮМЕ

И. Андрей — ВЛИЯНИЕ ТЕНЗИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В УСЛОВИЯХ ВИБРОЭКСТРАКЦИИ. СООБЩЕНИЕ I. ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ УСЛОВИЙ: ВИБРОЭКСТРАКЦИЯ — ТЕНЗИОАКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО

Автор исследовал параметры, влияющие на получение вытяжек, пользуясь различными тензиоактивными препаратами для установления наилучших условий работы.

Предлагаемый автором метод может быть полностью воспроизведен так как примененные им параметры: плотность, pH, поверхностное натяжение, содержание алкалоидов, осадок — варьируют в весьма ограниченных пределах. Качества действующих начал оказались такими же, какие получаются при помощи ферколации.

Contribuții la studiul proceselor nucleare în sisteme catalitice ce conțin ioni de Mn^{++} prin tehnica cîmpurilor pulsatorii de radiofrecvență (RMN „de ecou de spin"). NOTA I. (Relaxarea longitudinală)

Șt. Velea, Virginia Achimescu

Disciplina de fizică farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Utilizind parametrul fizic al relaxării longitudinale sub forma timpului T_1 s-au efectuat măsurători precise prin tehnica „ecoului de spin" a sistemului biocatalitic ; L-argininureohidrolază· Mn^{++}-arginină. In sfera de hidrare a ionilor de Mn^{++} accesibilitatea moleculelor de apă este redusă prin faptul că apar legături între componenți, puse în evidență prin modificarea valorilor de relaxare.*

Dacă T_1 al apei pure are valoarea 2,5 s, iar soluția de $MnCl_2$, 10,6 ms, în prezența celor trei componente, T_1 crește la 128 ms, respectiv la un coeficient de relaxare $\frac{1}{T^1}$ = 0,00775, fapt ce indică modalitatea de complexare.

Cataliză
Procese nucleare
Arginină
Aqua destillata
Manganum

În ultimii ani doi parametri fizici au căpătat o utilizare largă în studiul diverselor sisteme medicamentoase și biologice : timpul de relaxare spin-rețea, numit și timpul de relaxare longitudinal, notat cu T_1 și timpul de relaxare spin-spin, numit și timpul de relaxare transversal, notat cu T_2 (1 — 21).

Cei doi timpi determină procesele nucleare, primul referindu-se la magnetizarea paralelă cu cîmpul magnetic și al doilea la distribuția magnetizării nucleare în planul perpendicular pe cîmpul magnetic. Deosebirea importantă între procesele de relaxare, caracterizate prin T_1 și T_2 este faptul că primele procese sînt legate de un transfer de energie de la sistemul de spini la mediul înconjurător sau rețea, în timp ce procesele secunde, au un caracter adiabatic.

Măsurători deosebit de precise ale lui T_1 și T_2 pot fi realizate cu dispozitive de rezonanță nucleară.

Dacă la fluide $T_2 \sim T_1$, la solide $T_2 \ll T_1$; la solide T_2 poate avea valoarea de 10_s^{-6}, iar la lichidele mobile poate atinge cîteva secunde. T_1 se află la valori de 10_s^{-4} în cazul special al nucleelor cuadrupolare și al soluțiilor de săruri paramagnetice; în mod curent la lichidele pure T_1 este de cîteva secunde ; la solide chiar de cîteva ore, sub o temperatură de 4°K.

Premisele fizice ale fenomenului de relaxare magnetică nucleară şi ale metodei ecoului de spin cît şi utilitatea determinărilor timpilor de relaxare în sistemele substanţelor cu interes farmaceutic au fost expuse anterior (22,23).

Metoda prezintă un interes deosebit în investigarea cu fineţe a intraacţiunilor ionilor paramagnetici cu medicamentele şi cu substanţele biologice dintre care sistemele enzimatice activate de metalele de tranziţie ocupă primul loc.

Este cunoscut faptul că timpul de relaxare spin-reţea al apei pure este de 3 secunde şi că aceasta reflectă coeficientul de relaxare al dipolului magnetic proton-proton. Apariţia în soluţie a ionilor paramagnetici determină o dominare a coeficientului de relaxare de către interacţiunea magnetică dintre momentele electronilor ale ionilor şi momentele protonului care, în virtutea deplasării relative a protonilor şi ionilor, expun protonii la un cîmp magnetic fluctuant ; spectrul de frecvenţă al acestuia include frecvenţa Larmur a protonului.

Timpul de relaxare în aceste condiţii scade la ordinul a milisecunde, fapt ce poate fi înregistrat prin spectroscopia de rezonanţă magnetică nucleară şi anume prin tehnica ,,ecoului de spin'' (24 — 28).

În lucrarea de faţă s-au efectuat măsurători ale timpilor de relaxare în soluţii conţinînd ioni de Mn^{++} în prezenţa unui aminoacid (arginina) a unui biocatalizator (L-arginin-ureohidrolazei purificate) şi al sistemului terţiar : enzimă-metal-substrat :

DATE EXPERIMENTALE

Pentru determinarea timpilor de relaxare în probele cercetate s-a utilizat un spectrometru ,,de ecou de spin'' cu o frecvenţă de rezonanţă a protonilor de 48.162.436 Hz. (Alte caracteristici ale aparatului : electromagnetul pînă la 12 K Gauss ; impulsul 90° ; 20μs.)

Timpii de relaxare au fost reduse din amplitudinea ecoului spinului după tripletul de impulsuri $\pi-\pi/2-\pi$ la variaţia distanţei τ_0 dintre primele două implusuri ; temperatura probelor s-a menţinut riguros constantă la 23°5 ± 1°.

Dacă timpul de relaxare longitudinal T_1 este dedus din determinarea pe oscilograf a amplitudinii inducţiei libere la impulsul $\pi/2$ a unei grupări de impulsuri $\pi - \pi/2$, pentru măsurarea timpului de relaxare transversal T_2 s-a valorificat amplitudinea ecoului după o grupă de impulsuri $\pi/2-\pi$.

Determinarea lui T_1 după Carr-Purcell are la bază relaţia :

$$A_{(\tau_0)} = A_0 (1 - 2 \exp^{-\tau/T_1}) ; \text{ pentru } A_{(\tau)} = 0$$

avem :

$$2 \exp. -\frac{\tau_0}{T_1} = 1 ; \quad \text{iar } e \frac{\tau_0}{T_1} = 2$$

deci :

$$T_1 = \frac{\tau_0}{\ln_2} = \frac{\tau_0}{0{,}693} = \tau_0 . 1{,}443$$

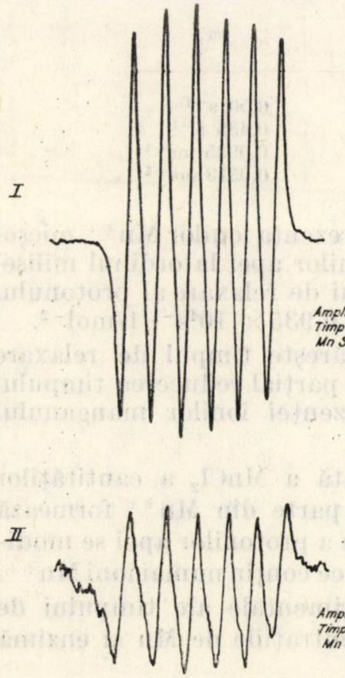
distanţa dintre impulsuri τ_0 dată de oşcilograf se înmulţeşte cu $\frac{1}{\log 2} = 1{,}443$.

Pentru T_2 s-a comparat metoda vizuală osciloscopică cu metoda calculului grafic. Rezultatele experienţelor au fost exprimate după valo-

rile obţinute grafic prin citirea oscilogramelor şi a reperelor de timp. Asupra lui T_2 se va reveni cu detalii în nota II.

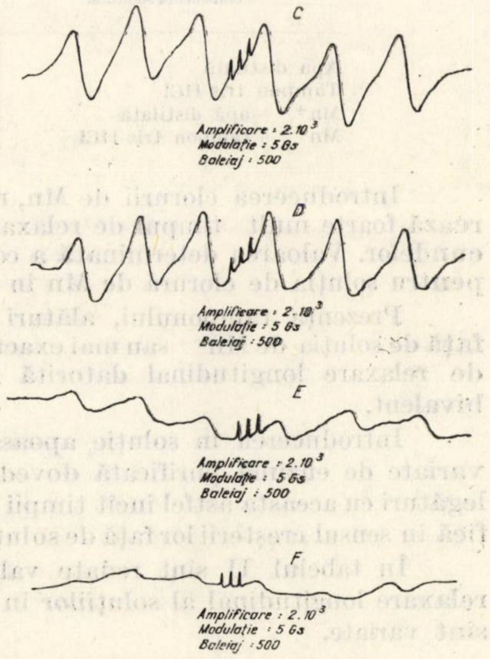
Volumul probelor a fost în majoritate de 0,5 ml, unele determinări efectuîndu-se la volumul final de 1 ml soluţie.

S-au determinat mai întîi timpii de relaxare longitudinali T_1 şi coeficienţii de relaxare $R = 1/T_1$ la soluţiile de apă distilată şi în tamponul tris-HCl 0,05 M, pH = 7,4 (Sigma Chemical Bulletin nr. 106).



STRUCTURA HIPERFINĂ A Mn^{2+} la concentraţii diferite

Fig. 1



MICŞORAREA INTENSITĂŢII IN SPECTRUL Mn^{2+} IN PREZENŢĂ DE ENZIMĂ

Fig.2

Soluţia de bază a ionilor de mangan a fost de Mn^{++} 10^2 M.

Investigaţiile cu tehnica rezonanţei electronice (RES) (29) au arătat modul în care spectrul soluţiilor apoase ce conţin ioni de Mn^{++} cu structura hiperfină bine cunoscută (fig. 1) suferă modificări în prezenţa catalizatorului (L-arginin-ureohidrolazei) (fig. 2).

Experienţa interacţiunii ionilor de Mn^{++} cu macromoleculele de enzimă evidenţiată prin modificările survenite în curbele de rezonanţă electronică au justificat adîncirea studiului prin tehnica RMN, cu posibilităţi crescute, pentru a se reţine măsura acestei comportări prin determinarea timpilor de relaxare.

În tabelul I sînt indicate valorile experimentale ale timpului de relaxare longitudinal al soluţiilor de Mn^{++} şi a tamponului în comparaţie cu apa.

Se observă că apa pură are timpul de relaxare de ordinul secundelor. Soluţia tampon de tris-HCl nu aduce o modificare a timpului de relaxare longitudinal. Valorile sînt sensibil egale cu ale apei distilate. Coeficientul de relaxare al apei distilate : 0,4 s^{-1}. Coeficientul de relaxare a tamponului : 0,435 s.

Tabelul I

Timpul de relaxare longitudinal T_1

Componenţa soluţiilor	T_1	$1/T_1$
Apa distilată	2,5 s	0,50 s^{-1}
Tampon tris-HCl	2,3 s	0,435 s^{-1}
Mn^{++} — apă distilată	10,6 ms	0,0935 ms^{-1}
Mn^{++} + tampon tris-HCl	19,5 ms	0,0513 ms^{-1}

Introducerea clorurii de Mn, respectiv prezenţa ionilor Mn^{++} micşorează foarte mult timpul de relaxare a protonilor apei la ordinul milisecundelor. Valoarea determinată a coeficientului de relaxare al protonului pentru soluţia de clorură de Mn în apă a fost $0{,}935 \times 10^4 s^{-1}/1/mol^{-2}$.

Prezenţa tamponului, alături de Mn măreşte timpul de relaxare faţă de soluţia de Mn^{++} sau mai exact împiedică parţial reducerea timpului de relaxare longitudinal datorită numai prezenţei ionilor manganului bivalent.

Introducerea în soluţie apoasă tamponată a $MnCl_2$ a cantităţilor variate de enzimă purificată dovedeşte că o parte din Mn^{++} formează legături cu aceasta astfel încît timpii de relaxare a protonilor apei se modifică în sensul creşterii lor faţă de soluţiile simple ce conţin numai ioni Mn^{++}.

În tabelul II sînt redate valorile experimentale ale timpului de relaxare longitudinal al soluţiilor în care concentraţiile de Mn şi enzimă sînt variate.

Tabelul II

Timpul de relaxare longitudinal în prezenţă de Mn^{++} şi de L-arginină-ureohidrolază

Componenţa soluţiilor	Timp de relaxare longitudinal T_1	$1/T_1$
Enzimă 0,45 ml + 0,1 ml Mn^{++}	30,1 ms	0,0334 ms^{-1}
Enzimă 0,45 ml + 0,05 ml Mn^{++}	37,6 ms	0,0266 ms^{-1}
Enzimă 0,45 ml + 0,025 ml Mn^{++}	47,5 ms	0,0211 ms^{-1}
Enzimă + tris-HCl	1,4 ms	0,715 ms^{-1}
Tampon tris-HCl 0,25 + 0,25 Mn^{++}	19,5 ms	0,0513 ms^{-1}

Menţinerea constantă a concentraţiei de enzimă în soluţie şi variaţia concentraţiei de ioni Mn^{++} în sensul scăderii lor determină o creştere a timpilor de relaxare. Dispariţia ionilor de Mn^{++} din soluţie implică o creştere bruscă a lui T_1 pînă la ordinul secundelor. Prezenţa enzimei indiferent de cantitatea de ioni şi Mn^{++} aflată în soluţie implică o creştere vizibilă a timpului cu relaxarea longitudinală.

O parte din Mn^{++} este legat probabil de macromolecula enzimei şi prin aceasta intervenţia sa asupra fenomenului de relaxare este parţial redusă.

În tabelul III sînt date rezultatele experimentelor la o gamă largă de concentraţie de ioni Mn^{++} şi de L-arginin-ureohidrolază în soluţie apoasă.

Tabelul III

Componenţa soluţiei		Timp de relaxare longitudinal T_1	$\frac{1}{T_1}$ ms^{-1}
L-ureohidrolază	Ioni Mn^{++}		
0,05 ml	0,45 ml	11,5 ms	0,0869
0,1 ml	0,4 ml	12,7 ms	0,0787
0,25 ml	0,25 ml	15,7 ms	0,0636
0,40 ml	0,1 ml	30,6 ms	0,0327
0,45 ml	0,05 ml	37,6 ms	0,0366

Coeficientul de relaxare $\frac{1}{T}$ creşte linear.

Dacă soluţia de enzimă în tampon tris-HCl are timpul de relaxare $T_1 = 1{,}4$ s la un adaos numai de 0,05 ml Mn, soluţie 10^{-2} M, timpul de relaxare se reduce de la ordinul secundelor la ordinul milisecundelor.

În tabelul IV sînt prezentaţi timpii de relaxare în funcţie de concentraţia în Mn^{++} exprimate în unităţi de masă pentru $MnCl_2$ şi enzimă.

Utilizînd enzimă cu un grad inferior de purificare constatăm în condiţii identice că timpul de relaxare este diferit (tabelul V).

Tabelul IV

Concentraţiile soluţiilor		T_1
Enzimă	Mangan (Mn^{2+})	
0,1 mg	0,873 mg	11,5 ms
0,2 mg	0,776 mg	12,5 ms
0,5 mg	0,485 mg	15,7 ms
0,8 mg	0,10 mg	30,6 ms
0,9 mg	0,099 mg	37,6 ms

Tabelul V

Componenţa soluţiei		T_1	$\frac{1}{T_1}$
Enzimă nepurificată 0,4 ml	Soluţie Mn^{++} 0,1 ml	24,8 m	0,040 ms^{-1}
Enzimă nepurificată 0,5 ml	—	1,6 s	0,625 s^{-1}
Enzimă purificată 0,4 ml	Soluţie Mn^{++} 0,1 ml	30,6 ms	0,0327 ms^{-1}
Enzimă purificată 0,5 ml	—	1,4 s	0,714 s^{-1}

Enzima nepurificată are un T_1 mai mic decît enzima purificată cu cca 19 %, respectiv un coeficient de relaxare $\left(\frac{1}{T_1}\right)$ mai mare.

În condiții identice, o soluție de ovalbumină (cristalizată 5 × Merck) 0,4 ml și cu un adaos de soluție cu Mn^{++} 0,1 ml determină un timp de relaxare de 52 m S, și respectiv cu un coeficient de relaxare $\frac{1}{T_1} = 0,0714\ ms^{-1}$.

În tabelul VI sînt menționate două determinări efectuate în condiții similare pentru enzimă (L-arginin-ureohidrolaza) și substrat (arginină).

Tabelul VI

Componența probelor		T_1	$\frac{1}{T_1}$
Soluție aminoacid, 0,25 ml	Soluție Mn^{++} 0,25 ml	22,6 ms	0,0442 ms^{-1}
Soluție enzimă, 0,25 ml	0,25 ml	15,7 ms	0,0636 ms^{-1}

Substratul imprimă o relaxare diferită protonilor apei față de enzimă cu cca 14 %. Aceasta denotă încă de la început că o mai mare parte din ionii de Mn^{++} sînt legați de arginină, decît de arginază. Capacitatea de a complexa cu Mn este pentru aminoacid mai mare decît pentru enzima ce trebuie să intervină în sistem.

Introducînd în sistem toate componentele complexului enzimă-metal-substrat am obținut următoarele date:

Tabelul VII

Componenții sistemului			T_1	$\frac{1}{T_1}$
Arginină 0,8 ml	Enzimă 0,15 ml	Mn^{++} 0,05 ml	128 ms	0,00755 ms^{-1}
Arginină 0,8 ml	Enzimă nepurificată 0,15 ml	Mn^{++} 0,05 ml	150 ms	0,00667 ms^{-1}
—	Enzimă 0,99 ml	Mn^{++} 0,01 ml	39,8 ms	0,002 ms^{-1}

Prezența argininei în complexul enzimă Mn^{++} determină o creștere puternică a timpului de relaxare.

Scăderea coeficientului de relaxare $\frac{1}{T_1}$ la 0,007 ms^{-} în prezența tuturor componenților sistemului ternar: enzimă-metal-substrat nu poate fi interpretat decît ca o manifestare a formării complexului ternar.

În aceleași cantități sistemul cu enzimă nepurificată are un T_1 mai mare ca în sistemul enzimei pure.

DISCUTAREA REZULTATELOR

Apa distilată care a servit la prepararea soluțiilor asupra cărora s-au efectuat măsurătorile a avut în condițiile aparaturii folosite, un timp de relaxare longitudinal $T_1 = 2,5$ s (în literatură se indică valoarea de 3 s). Soluția tampon tris-HCl nu aduce modificări ale tamponului de relaxare, care se păstrează sensibil egal cu al apei distilate (coeficientul de relaxare al apei 0,40 s, iar al tamponului 0,435 s).

Introducerea clorurii de mangan respectiv prezenţa ionilor Mn^{++} micşorează foarte mult timpul de relaxare al protonilor apei pînă la ordinul milisecundelor. Dacă soluţia cu ionii de Mn^{++} este tamponată cu tris-HCl timpul de relaxare suferă creşteri, tamponul împiedicînd reducerea timpului de relaxare longitudinal cauzată de prezenţa manganului.

Prin adaosul de enzimă timpul de relaxare se măreşte, ceea ce denotă interacţiunea enzimă-mangan, care împiedică rotaţia protonilor apei de hidratare; creşterea timpului de relaxare longitudinal şi respectiv scăderea coeficientului $1/T_1$ implică legarea Mn^{++}-ului de macromolecula enzimei, deoarece numărul de molecule de apă din imediata apropiere a ionului s-a redus; el a devenit mai puţin accesibil acestora.

Dacă soluţia de enzimă în absenţă de Mn^{++} are T_1 de ordinul secundelor ($T_1 = 1,4$ s) deci puţin diferenţiat de al apei, un adaos de 0,05 ml de soluţie Mn^{++} 10^{-2} M reduce timpul de relaxare la 37,6 ms.

Utilizarea unei enzime purificată parţial aduce o schimbare a lui T_1 în prezenţa de Mn^{++} marcînd o tendinţă mai mare a enzimei nepurificate de a se complexa cu Mn^{++} decît enzima purificată.

Enzima de purificare parţială are însă $T_1 = 1,6$ s (în absenţa Mn^{++} ului) la o valoare sensibil egală cu o enzimă de purificare avansată.

În condiţii experimentale identice soluţiei de ovalbumină (0,4 ml + 0,1 ml Mn^{++}) prezintă un timp de relaxare aproape dublu decît al enzimei purificate ($T_1 = 52$ ms) denotînd interacţiunea cu Mn^{++} mai slabă a L-arginin-ureohidrolazei.

Pentru a se investiga sistemul ternar enzimă-metal-substrat, determinările de relaxare a protonilor apei s-au efectuat asupra argininei libere, asupra argininei cu adaos de Mn^{++} şi asupra soluţiei cu cele trei componente.

Arginina prezintă o capacitate crescută de a se complexa cu Mn. La concentraţii egale substratul imprimă o relaxare a protonilor apei în prezenţa de Mn^{++} mai mare cu 14%. Cînd cele trei componente, aminoacidul, Mn^{++} şi enzima se află în sistem, timpul de relaxare longitudinal creşte mult deoarece Mn^{++}-ul rămîne puţin accesibil moleculelor de apă din teaca de hidrare, reducînd eficacitatea acestuia în scăderea lui T_1.

Creşterea timpului de relaxare longitudinal (respectiv scăderea coeficientului $1/T_1$ la 0,00775 ms^{-1}) în prezenţa sistemului ternar nu poate fi interpretat decît ca o manifestare a formării complexului „via" Mn^{++}.

Concentraţia Mn^{++} în soluţie nu este esenţială în constituirea complexului fiind suficiente cantităţi reduse pentru ca fenomenul să aibă loc.

CONCLUZII

Sistemele enzimă purificată-Mn^{++} şi enzimă-Mn^{++} aminoacid au fost studiate prin tehnica rezonanţei magneticii nucleare (RMN) cu tehnica „ecoului de spin".

S-au efectuat măsurători deosebit de precise ale timpului de relaxare longitudinal (T_1) care au pus în evidenţă interacţiunea ionilor de Mn^{++} cu enzima şi cu arginina.

Atît substratul cît şi biocatalizatorul se leagă de Mn^{++} (activator catalitic) astfel încît accesibilitatea moleculelor de apă este redusă în sfera imediată de hidratare.

BIBLIOGRAFIE

1. BOUBIK M., BRANDBURG M.E., CRANE-ROBINSON C., RATTLE W.A. —*Europ. J. Biochem.*, 1970, 12, 2, 258.

2. HAHLBROCK K., ZILG H., GRISEBACH H. — *Europ. J. Biochem.*, 1970, 15, 2, 226.

3. JARDETZKY O. — *Adv. Chem. Phys.*, 1964, 7, 499.

4. STONE J.T., BUCKMAN T., NORDIO L.T., CONNEL MC.H. — *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1965, 54, 1 010.

5. GESCHKE D., PFEIFER H. — *Strukt. Chim.*, 1964, 5, 201.

6. WAGNER G., FLORSEDT H. — *Pharmazie*, 1970, 3, 144.

7. NUHN P. — Anwendung der NMR Spektroskopie in der Pharmazeutischen Chemie und ihren Grenzgebieten, *Pharmazie*, 1970, 10, 577.

8. LUSTIG F., MONITZ W. — *Analyt. Chem.*, 1966, 5, 331.

9. HOLEYSORSKA M. — *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1961, 26, 3 074.

10. BEINERT H. — *Angew. Chem.*, 1962, 74, 391.

11. DIXON N.R. — Spectroscopy and Structure, Ed. Methuen and Co. Ltd., Londra, 1965.

12. HOLLES D.P. — *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1966, 22, 135.

13. HOFFMANN W., KIMMER W. — *Plaste u.Kautschuk.*, 1966, 13, 519.

14. JARDETZKY O., JARDETZKY D.C. — *Meth. biochem. Anal.*. 1962, *IX*, 81, 266.

15. LOW W. — Paramagnetic Resonance in Solids, Academie, Press Londra, 1963.

16. LIVINGSTON R., ZELDES H. — *J. chem. Phys.*, 1966, 44, 1 245.

17. PAKE E.G. — Paramagnetic Resonance, W.A. Benjamin Inc.. New York, Londra, 1962

18. SCHULMAN R.C., STERNLIGHT H. — *J. molec. Biol.*, 1965, 3, 958.

19. TRAGER W., NIST B., HUNTRIC A. — *J. pharm. Sci.*, 1967, 6, 698.

20. NEMATOLLAHI J., TUCK D. — *J. pharm. Sci.*, 1967, 6, 684.

21. CASY A.F. — *J. pharm. Sci.*, 1967, 9, 1 049.

22. VELEA S., TAMAJDAN S. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, 4, 65.

23. VELEA S. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, 5, 214.

24. LÖSCHE A. — Hochfrequenzspektroskopie, Tagung der physikalischen Gesellschaft in der Deutsche Demokratischen Republic, 1960, Berlin, 1961.

25. PFEIFER H. — *Z. Naturforsch.*, 1962, 179, 279.

26. PFEIFER H., WEISS K. — In „Hochfrequenzspektroskopie (A. Lösche), Berlin, 1961.

27. CARR H.J., PURCELL M. — *Phys. Rev.*, 1954, 94, 630.

28. SPERLING R., PFEIFER H. — *Z. Naturforschung.*, 1964, 19, 1 342.

29. VELEA S. — Sesiunea științifică, I.M.F. București.

Articol intrat în redacție la 30.X.1972

Indicele de clasificare : 543.584:547.495.9

RÉSUMÉ

St. Velea, Virginia Achimesco — CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE DES PROCÈS NUCLÉAIRES EN SYSTÈMES CATALITIQUES QUI CONTIENNENT DES IONS DE Mn^{++} MOYENNANT LA TECHNIQUE DES CHAMPS PULSATEURS DE RADIO-FRÉQUENCE (RMN „D'ÉCHO D'ÉPINE"). NOTE I (RELAXATION LONGITUDINALE)

En utilisant le paramètre physique de relaxation longitudinale sous la forme du temps T_1 on a effectué des mesurages précis par la technique de „l'écho d'épine" du système biocatalytique : L-arginine-uréo-hydrolase-Mn^{++}-arginine. Dans la sphère d'hydratation des ions de Mn^{++} l'accessibilité des molécules d'eau est réduite par le fait qu'il apparaît des liaisons entre les composants, mises en évidence par la modification des valeurs de relaxation.

Si T_1 de l'eau pure a la valeur 2,5 s, et la solution de $MnCl_2$, 10,6 ms, en présence des trois composants, T_1 croît jusqu'à 128 ms, respectivement jusqu'à un coefficient de relaxation $\frac{1}{T_1} = 0,00775$, fait qui indique le mode de complexation.

ZUSAMMENFASSUNG

St. Velea, Virginia Achimescu — BEITRÄGE ZUR UNTERSUCHUNG VON KERNVORGÄNGEN IN KATALYTISCHEN SYSTEM MIT Mn^{++}-IONEN DURCH DIE TECHNIK VON FELDERN MIT PULSIERENDER RADIOFREQUENZ (RMN„SPIN-ECHO"). I. BERICHT (LÄNGLICHE RELAXIERUNG)

Man verwendete den physikalischen Parameter der longitudinalen Relaxierung unter der Form der Zeit T_1 um genaue Messungen durch die Technik des „Spin-Echos" im biokatalytischen System : L-Argininureohydrolase-Mn^{++}-Arginin durchzuführen. In der Hydratationssphäre der Mn^{++} Ione ist das Ankommen der Wassermoleküle gering, da Bindungen zwischen den Komponenten entstehen, wie durch Veränderung der Relaxierungswerte verdeutlicht wird.

Wenn T_1 des reinen Wassers den Wert 2,5 s hat und die $MnCl_2$-Lösung 10,6 ms, steigt in der Gegenwart der 3 Komponenten T_1 auf 128 ms, bzw, einen Relaxierungskoeffizienten $\frac{1}{T_1} = 0,00775$, wodurch die Möglichkeit der Komplexierung angezeigt wird.

SUMMARY

St. Velea, Virginia Achimescu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF NUCLEAR PROCESSES IN CATALYTIC. SYSTEMS CONTAINING Mn^{++} IONS BY THE TECHNIQUE OF THE RADIO-FREQUENCY PULSATING FIELDS („SPIN ECHO" NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE), NOTE I. LONGITUDINAL RELAXATION.

Making use of the physical parameter of longitudinal relaxation under the form of time T_1 the authors have carried out precise measurements with the aid of the „spin echo" of the biocatalytic system : L-argininureohydrolase—Mn^{++}-arginine. In the area of hydration of the Mn^{++} ions the accessibility of water molecules is reduced by the fact that between the components develop a series of links that are evidenced by the alterations of the relaxation values. If T_1 of the water has the value of 2,5 s and the $MnCl_2$ solution has a value of 10,6 ms, in the presence of the three components, T_1 increases to 128 ms, respectively to a relaxation coefficient $\frac{1}{T_1} = 0,00775$ a fact that indicates the complexation modalities.

РЕЗЮМЕ

Шт. Веля, Вирджиния Акимеску — К ВОПРОСУ ИССЛЕДОВАНИЯ ЯДЕРНЫХ ПРОЦЕССОВ В КАТАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ, СОДЕРЖАЩИХ ИОНЫ Mn^{++} ПРИ ПОМОЩИ МЕТОДА ПУЛЬСИРУЮЩИХ ПОЛЕЙ РАДИОЧАСТОТЫ (РМН „ШИПОВОЕ ЭХО"). СООБЩЕНИЕ I. (ПРОДОЛЬНАЯ РЕЛАКСАЦИЯ)

Применяя физический параметр продольной релаксации в форме периода T_1, автор производил точные измерения при помощи метода „шипового эха" биокаталитической системы: Л-аргинин-уреогидролаза-Mn^{++}-аргинин. В сфере гидратации ионов Mn^{++} доступность молекул воды является сниженной так как появляются связи между компонентами, обнаруживаемые изменением значений релаксации.

Если T_1 чистой воды имеет значение 2,5 s, а раствор $MnCl_2$ = 6 ms, то в присутствии этих трех компонентов T_1 повышается до 128 ms и, следовательно, до коэффициента релаксации $\frac{1}{T_1} = 0{,}00775$, что указывает на условия комплексирования.

REFERAT

CERCETĂRI FARMACOLOGICE ASUPRA SUBSTANŢEI : 4-PRENIL-1,2-DIFENIL-3, 5-PIRAZOLIDINDIONĂ (D A 2370), C. Bianchi, B. Lumachi, E. Marazzi-Uberti, Arzneim. Forsch., 1972, 22, 1 a, 183—191

Substanţele antiinflamatoare din grupa fenilbutazonei prezintă dezavantajul că produc efecte ulcerigene şi nu pot fi administrate la persoane cu afecţiuni ale tubului digestiv. Cercetările în domeniul noilor derivaţi de pirazolidină au condus la obţinerea de substanţe numeroase dintre care un compus s-a remarcat prin efectele farmacologice pe care le are. Substanţa este : 4-prenil-1,2 difenil-3,5-pirazolidindionă (denumit prenazone, Zepelin).

Se cercetează acţiunea antiinflamatoare cu ajutorul testului edemului produs de carrageenin şi al edemului produs de caolin, acţiunea asupra formării ţesutului de granulaţie şi asupra exsudatului produs de injectarea de carrageenin. Se mai studiază activitatea analgezică folosindu-se stimuli mecanici, electrici şi chimici ca şi acţiunea hipotermizantă şi antipiretică. Ca substanţă de referinţă se utilizează fenilbutazona.

Rezultatele obţinute relevă activitatea compusului DA 2370 foarte apropiată de cea a fenilbutazonei cu excepţia acţiunii asupra edemului produs de caolin, după administrarea locală, cînd efectul respectiv a fost mai intens şi de durată mai prelungită.

Elena Cristea

Efectul iradierii cloramfenicolului asupra rezistenței celulare

Maria Șeicaru, S. Comoroșan

REZUMAT *Tehnica de perturbare a substanțelor enzimatice (12) a fost aplicată* in vivo *studiindu-se efectul iradierii cloramfenicolului (cu* λ = 546 *nm) asupra creșterii unei tulpini de* S. cerevisiae *haploide, tip sălbatic.*

S-a urmărit dependența rezistenței și sensibilității celulare în funcție de iradierea antibioticului. Efectele iradierii apar sub forma unor „semnale" induse de anumiți timpi ficși de iradiere.

Se obțin „3 semnale" (10, 30, 50 sec. de iradiere) în care frecvența celulelor rezistente este semnificativ scăzută.

Un alt mecanism de interacțiune cu antibioticul iradiat rezultă într-un efect opus, respectiv creșterea frecvenței celulelor rezistente în prezența cloramfenicolului iradiat (15, 35, 55, 75, 95, 115 sec.).

Cloramfenicol
Rezistența celulară

INTRODUCERE

Iradierea substratelor enzimatice λ = 544 nm induce un tip particular de tranziție fizică S→S*, care este recunoscută de enzima specifică (1, 2). Efectul acestei tranziții asupra reacției enzimatice este creșterea vitezei inițiale sau respectiv a activității specifice.

Substratele iradiate nu prezintă modificări fizico-chimice detectabile prin studiul spectrelor NMR și în IR (1). Modificările vitezei de reacție apar numai la anumiți timpi ficși de iradiere a substratelor, ceea ce arată că sistemele enzimatice se comportă ca sisteme de măsură capabile de a recunoaște tranziții specifice S→S*, modificările vitezei de reacție apărînd sub forma de semnale (3). Acest efect al iradierii substratelor a fost evidențiat pe un număr mare de enzime purificate (4, 5).

Efectul a fost evidențiat și *in vivo* pe *S. cerevisiae* auxotrof pentru adenină prin cultivare pe mediu minimal (6).

S-a arătat că sinteza de proteină este în mod specific inhibată de cloramfenicol (7), prin inhibiția legării nRNA de ribozomi. Acest tip de interacțiune biologică poate constitui un model experimental util pentru a demonstra capacitatea receptorilor specifici de a recunoaște semnalele induse prin iradierea antibioticului.

Scopul acestei lucrări este de a releva modificările induse de iradiere asupra efectului cloramfenicolului pe celule de *S. cerevisiae.* Cloramfenicolul are ca mecanism de acțiune demonstrat *S. cerevisiae* inhibiția selectivă a sintezei proteice mitocondriale, ceea ce duce la abolirea metabolismului oxidativ cu producerea consecutivă de celule deficiente respirator similare cu mutantele extracromozomiale „petite" (8, 9).

Întrucît celulele de *S. cerevisiae* pot crește și anaerob, multiplicarea va fi posibilă în prezența antibioticului pe baza utilizării fermentative a unei surse de carbon. Din această cauză în mediile care conțin o sursă de carbon nefermentabilă ca de exemplu : glicerolul, cloramfenicolul nu permite creșterea și multiplicarea celulară. Astfel inducerea deficienței respiratorii relevată de lipsa creşterii pe medii ce conţin exclusiv o sursă de carbon nefermentabilă poate da o estimare a efectului cloramfenicolului pe celulele de *S. cerevisiae*. De regulă, toate celulele unei populații supuse efectului cloramfenicolului prezintă deficiență respiratorie. Pot totuși apare celule rezistente a căror creștere pe medii ce conţin o sursă de carbon nefermentabile nu este afectată de acest antibiotic.

Analiza genetică a rezistenţei la cloramfenicol (10) a demonstrat un tip normendelian de transmitere şi implicare a unor mutații la nivelul ADN-ului mitocondrial. Astfel orice creștere celulară în medii ce conțin o sursă de carbon nefermentabilă, în prezența cloramfenicolului, se va datora în mod necesar apariției și multiplicării celulelor cloramfenicol rezistente.

MATERIAL ŞI METODĂ

Microorganism : *S. cerevisiae* (FL — 18.10), haploid tip sălbatic, respirator suficient este furnizată de dr. F. Lacrout. Tulpina este de tip *a* și prezintă o proporție foarte redusă (0,1%) celule cu deficiență respiratorie apărută spontan, verificat prin testul T.T.C. Overley (11).

Medii : YPG (extract de drojdie 1%, Bactopeptonă 1%, Glucoză 2%) este utilizat ca mediu complet pentru prepararea unor cantități mari de celule pentru inocul precum și pentru culturi de rutină și menținerea stocurilor.

YPGly (Extract de drojdie 1%, Bactopeptonă 1%, Glicerol 3%) care nu conține sursă de carbon fermentabil și este utilizat ca mediu diferențial, care permite exclusiv creșterea celulelor respirator suficiente deci cloramfenicol rezistente.

Condiții de creștere. Celulele cultivate aerob sînt recoltate în faza staționară, spălate de 2 ori în soluție apoasă izotonă de clorură de sodiu și transferate în mediu lichid YpGly ce conține 0,1 mg/ml cloramfenicol hemisuccinat.

Densitatea celulară inițială este de $1,5–2 \times 10^6$ celule/ml. În aceste condiții va fi permisă numai creșterea celulelor cloramfenicol rezistente, suficiente respirator. Culturile sînt menținute timp de 72 de ore la 25° cu agitare continuă și se recoltează probe la intervale specifice pentru determinarea densității optice a culturilor (540 nm). Citirile s-au situat în domeniul în care există o corespondență 1/1 între densitatea optică și masa celulară uscată.

Condiții de iradiere : Iradierea cloramfenicolului este efectuată pe strat subțire de pulbere uniform distribuit (densitate sub 2...3 mg/cm²).

Sursa de iradiere este o lampă de tip UV — IR 1, cu următoarele caracteristici tehnice : 220 V-50 Hz, intensitatea curentului 1,31 A, 280 W. Lampa emite un spectru de linii în domeniile ultraviolet și vizibil. Fluxul luminos este emis printr-o fantă de 1×3 cm montată la 2,5 cm distanță.

Pentru a separa linia de Hg aleasă în cazul experimentului (lumină monocromatică = 546 nm) s-a folosit un filtru optic Hg mono (sharp) = 546 nm.

Fluxul luminos este focalizat de o diafragmă și opturat de un ecran opac. Începerea iradierii se face prin îndepărtarea ecranului, iar terminarea iradierii prin obturarea fantei. Timpul de iradiere dintre cele 2 manevre

poate fi modulat cu o acurateţă de 0,1 secunde cu un cronometru ; această acurateţă permite obţinerea unor efecte reproductibile.

Înălţimea optimă (distanţa dintre planul ţintă al stratului de antibiotic şi filamentul lămpii) este între 14 pînă la 22 cm.

Detaliile acestui model experimental şi standardizarea producerii de iradiere au fost publicate de Comoroşan şi colab. (12).

Cloramfenicolul este dizolvat şi sterilizat prin filtrare, apoi adiţionat în concentraţii optime la mediul YPGly sterilizat prin autoclavare. Intervalul de timp dintre iradierea antibioticului şi transferul celulelor de *S. Cerevisiae* în mediul ce conţine cloramfenicol iradiat nu a depăşit 10—15 minute (2).

REZULTATE

Celulele *S. cerevisiae* în faza staţionară cultivate aerob în mediul YPG timp de 24 de ore sînt transferate în mediul YPGly, care conţine cloramfenicol iradiat (timpi de iradiere între 5—130 secunde).

Orice creştere celulară ulterioară transferului trebuie atribuită celulelor cloramfenicol rezistente, ce apar în populaţia celulară. Efectul iradierii cloramfenicolului a fost estimat prin cantitatea şi creşterea celulelor rezistente.

Nici una din culturi nu a atins faza staţionară la 24 de ore de creştere în mediu ce conţine antibiotic.

Creşterea la 24 de ore de la transfer pe mediu YPGly ce conţine cloramfenicol (0,1 mg/ml) este reprezentată în funcţie de timpul de iradiere a antibioticului în fig. 1. Efectul iradierii cloramfenicolului prezintă in mod caracteristic 6 „semnale", respectiv, valori semnificativ mai mari decît ale martorului (cloramfenicol neiradiat). Aceste „semnale" apar cu periodicitate de 20 secunde şi cu o amplitudine diferită. Primele 3 „semnale" ce apar la 15 sec., 35 sec., 55 sec. de iradiere a antibioticului au o amplitudine mai mare decît ultimele 3 „semnale" ce apar la 75 sec., 95 sec., 115 sec. de iradiere a antibioticului. Aceeaşi periodicitate de 20 sec. apare la 3 „semnale" respectiv valori semnificative mai mici decît ale martorului induse la 10 sec., 30 sec., 50 sec. de iradiere a antibioticului. Orice alţi timpi de iradiere aleşi arbitrar dau valori ale creşterii identice cu ale martorului sau fără diferenţe semnificative.

Această distribuţie a „semnalelor" este perfect reproductibilă, iar diferenţele de creştere corespunzătoare „semnalelor" s-au dovedit semnificative la nivelul 0,01% în baza testului F.

La 48 de ore de creştere pe mediu ce conţine antibiotic densitatea celulară se uniformizează prezentînd aceleaşi valori pentru martori şi probele cu antibiotic iradiat.

DISCUŢII

Tipul de răspuns al celulelor *S. cerevisiae* la iradierea cloramfenicolului necesită o explicaţie mai largă decît simpla acţiune antibiotic-receptor specific. Cîteva presupuneri ca implicarea posibilă a unui număr mai mare de receptori pentru antibiotic precum şi stingerea efectului iradierii în soluţie ca şi modificările cineticii celulare corelate cu deficienţa respiratorie trebuie luate în consideraţie.

Experimentele cu substrate enzimatice iradiate au demonstrat că starea S^* a substratelor se menţine în soluţie cel puţin 2 ore după dizolvare (2). Presupunînd acelaşi timp de viaţă pentru efectul iradierii cloramfenicolului

şi după prelevarea acestuia de celule, orice efect observat trebuie considerat ca rezultat al evenimentelor celulare petrecute în primele 2 ore după transferul celulelor în mediul ce conţine antibiotic. Astfel, direrenţele de densitate celulară obţinute la 24 de ore de creştere îşi au originea în diferenţe

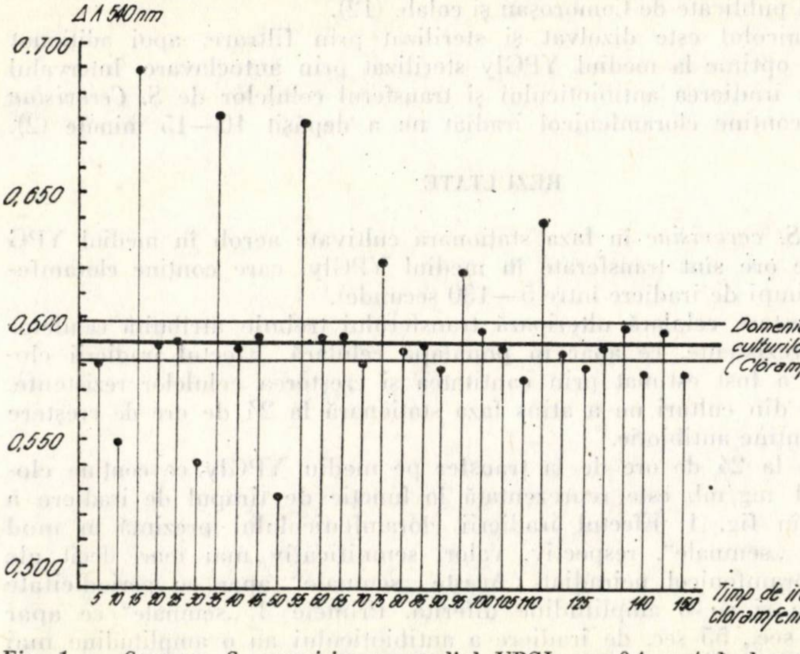


Fig. 1. — Creşterea *S. cerevisiae* pe mediul YPGIy cu 0,1 mg/ml cloramfenicol la 24 h de cultură, ca funcţie de timpul de iradiere al antibioticului. Pentru fiecare timp de iradiere s-au efectuat 6 curbe de creştere independentă. Din fiecare probă de antibiotic iradiat s-au efectuat 2 curbe de creştere.

ale cantităţii de celule rezistente selecţionate în cursul perioadei iniţiale de creştere în prezenţa cloramfenicolului.

Întrucît celulele sensibile nu pot creşte în mediu YPGly în prezenţa cloramfenicolului, singura selecţie operată de cloramfenicol este limitată la aceeaşi perioadă iniţială. Creşterea ulterioară se va datora exclusiv multiplicării celulelor rezistente deja selecţionate.

Pe baza acestei presupuneri se poate observa că un număr mai mare de celule din cultură apar ca fiind rezistente la cloramfenicolul iradiat 15 sec., 35 sec., 55 sec., 75 sec., 95 sec., 115 sec. comparativ cu cloramfenicolul neiradiat. Un număr mai mic de celule apar ca fiind rezistente la cloramfenicol iradiat 10 sec., 30 sec., 50 sec.

Ca ipoteză de lucru se pot compara diferenţele de sensibilitate la cloramfenicol iradiat cu diferenţele de frecvenţă a celulelor rezistente dintr-o populaţie celulară dată, la diferite concentraţii de antibiotic.

Scăderea frecvenţei celulelor rezistente în prezenţa cloramfenicolului iradiat 10 sec., 30 sec. sau 50 sec. sugerează că antibioticul iradiat acţionează mai eficient în inducerea deficienţei respiratorii, interferînd cu sinteza de proteină mitocondrială.

În consecinţă un număr mai mic din celule din populaţie vor prezenta rezistenţă la antibiotic. Efectul poate sugera o eficienţă mai mare a interac-

ţiunii dintre antibioticul iradiat şi receptorul sau receptorii celulari capabili de a recunoaşte „semnalele“ induse în molecula antibioticului prin iradiere. Printre aceşti receptori trebuie menţionat „site“-ul de legare a cloramfenicolului de ribozom (7, 13) ca şi receptorii implicaţi în mecanismul prin care drogul pătrunde în celulă.

S-a demonstrat competiţia dintre cloramfenicol şi mARN pentru „site“-uri de legare pe ribozom (7), acestea par să recunoască modificarea indusă de iradiere şi apare în consecinţă o creştere a interacţiunii antibiotic-ribozom.

Efectul iradierii cloramfenicolului la 15 sec., 35 sec., 55 sec., 75 sec., 95 sec., 115 sec se datoreşte operării altor receptori celulari implicaţi în efectul cloramfenicolului.

Frecvenţa mai mare a celulelor rezistente care apar în acest caz reflectă stimularea unui mecanism ce interferă cu legarea cloramfenicolului de ribozom sau cu penetrarea acestuia la nivel mitocondrial.

Nu se poate trage însă o concluzie asupra naturii diferenţelor de amplitudine între primele 3 „semnale“, şi ultimele 3, deşi acest tip de distribuţie a fost evidenţiat pentru un număr mare de substrate enzimatice iradiate şi pentru adenina iradiată utilizată în creşterea unei tulpini de *S. cerevisiae* auxotrofă pentru adenină.

BIBLIOGRAFIE

1. COMOROŞAN S., VIERU S., SANDRU D. — *Int. J. Red. Biol.*, 1970, 17, 105.
2. COMOROŞAN S. — *Nature (Londra)*, 1970, 227, 64.
3. COMOROŞAN S., MURGOCI P. — *Bull. Math. Biophysics*, 1969, 31, 623.
4. COMOROŞAN S., VIERU S., CRIŞAN D., SANDRU D., MURGOCI P. — *Physiol. Chem. and Physics*, 1971, 3, 1.
5. COMOROŞAN S., VIERU S., CRIŞAN D., SANDRU D., MURGOCI P., ALEXANDRESCU E. — *Physiol. Chem., and Physics*, 1971, 3, 105.
6. COMOROŞAN S., VIERU S., VLADESCU B. — *Exptl. Cell. Res.* (sub tipar), 1973.
7. CARTER W., CARTY M. — *Ann. Intern. Med.*, 1966, 64, 1 087.
8. CLARK-WALKER GD., LINNANE AW. — *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1966, 25, 8.
9. WILKIE D., SANDERS GW., LINNANE AW. — *Genet. Res. Comb.*, 1967, 10, 189.
10. COEN D., DEUTSCH J., NETTER P., PETROCHILO E., SLOVINSKI P. — *Symp. Soc. Expt. Biol.*, 1970, XXIV, 449.
11. OGUR R., ST. JOHN, NAGAI S. — *Science*, 1957, 125, 3 254, 928—9.
12. COMOROŞAN S., VIERU S., MURGOCI P. — *Biochim. Biophys. Acta*, 1972, 268, 6.
13. VASQUEZ D. — *Biochim. Biophys. Acta*, 1966, 144, 277.

Articol intrat în redacţie la 12.VI.1973

Indicele de clasificare : 615.779.93 Cloramfenicol : 616—001.26

RÉSUMÉ

Maria Şeicaru, S. Comoroşan — L'EFEET DE L'IRRADIATION DU CHLORAMPHENICOL SUR LA RÉSISTANCE CELLULAIRE

La technique de perturbation des substances enzymatiques (12) a été appliquée *in vivo*, en étudiant l'effet de l'irradiation du chloramphénicol (avec $\lambda = 546$ nm) sur la croissance d'une tige de *S. cerevisiae* haploïde, de type sauvage.

On a étudié dépendance de la résistance et de la sensibilité cellulaire en fonction de l'irradiation de l'antibiotique. Les effets de l'irradiation apparaissent sous forme de „signaux“ induits par certains temps fixes d'irradiation.

On obtient 3 „signaux“ (10, 30, 50 sec. d'irradiation) dans lesquels la fréquence des cellules résistantes est significativement baissée.

Un autre mécanisme d'interaction avec l'antibiotique irradié résulte en un effet opposé, respectivement la croissance de la frequence des cellules résistantes en présence du chloramphénicol irradié (15, 35, 55, 75, 95, 115 sec.).

ZUSAMMENFASSUNG

Maria Şeicaru, S. Comoroşan — DER EFFEKT DER CHLORAMPHENIKOLBESTRAHLUNG AUF DEN WIDERSTAND DER ZELLEN

Die Technik der Störung enzymatischer Substanzen (12) wurde *in vivo* angewendet wobei der Effekt der Cloramphenikolbestrahlung (mit $\lambda = 546$ nm) auf das Wachstum des Stengels vom Wildtyp der haploiden *S. cerevisiae* untersucht wurde.

Man überprüfte die Abhängigkeit der Zellresistenz und Empfindlichkeit je nach der Bestrahlung des Antibiotikum. Die Wirkung der Bestrahlung äussert sich als „Signale“ die von verschiedenen bestimmten Bestrahlungszeiten ausgelöst werden.

Man erhielt 3 „Signale“ (10, 30, 50 Sek. Bestrahlung) bei denen die Häufigkeit der widerstandsfähigen Zellen signifikant erniedrigt war.

Ein anderer Mechanismus der Wechselwirkung mit dem bestrahlten Antibiotikum kommt durch einen entgegengesetzten Effekt zustande, u.zw. den Anstieg der Frequenz von widerstandsfähigen Zellen gegenüber bestrahlten Chloramphenikol (15, 35, 55, 75, 95, 115 Sek.).

SUMMARY

Maria Şeicaru, S. Comoroşan — THE EFFECTS OF CHLORAMPHENICOL IRRADIATION ON THE CELLULAR RESISTANCE

The technique of disturbance of the enzymatic substances was applied *in vivo* and the effect of chloramphenicol irradiation was studied (at lambda = 546 nm) on the growth of a strain of *S. cerevisiae* of the haploid type, the savage variety. The resistance dependence was followed, depending on the irradiation of the antibiotic The effects of the irradiation appear under the form of „signals“ induced by determined, fixed time periods of irradiation. Three „signals“ were obtained (10, 30 and 50 seconds of irradiation) in which the frequency of the resistant cells is significantly lowered. Another mechanism of interaction with the irradiated antibiotic results in an entirely opposed effect, that is an increased frequency of the resistant cells in the presence of the irradiated chloramphenicol (15, 35, 55, 75. 95, 115 seconds).

РЕЗЮМЕ

Мария Щейкару, С. Коморошан — ДЕЙСТВИЕ ОБЛУЧЕНИЯ ХЛОРАМФЕНИКОЛА НА КЛЕТОЧНУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Метод пертурбаци и энзиматических веществ (12) был применен ин виво для исследования действия облучения хлорамфеникола (546 к.) на рост гаплоидного штамма S. cerevisiae дикого типа.

Исследовалась зависимость резистентности и клеточной чувствительности от облучения антибиотика. Действие облучения проявляется в форме ,,сигналов'', вызываемых спустя определенные периоды облучения.

Были получены 3 ,,сигнала'' — 10, 30, 50 сек. облучения — при которых частота резистентных клеток оказывается значительно сниженной.

О другом механизме вазаимодействия облученным антибиотиком можно судить на основании противоположного эффекта, т.е. повышения частоты резистентных клеток ь присутствии облученного хлорамфеникола (15, 35, 55, 75, 95, 115 сек).

E 2159

Sumarul pe probleme al revistei „Farmacia" pe anul 1973

Pag.

I. Tehnica farmaceutică

P. Ionescu-Stoian — Realizări și perspective în cercetarea farmaceutică . . . 1

P. Ionescu-Stoian, Maria Mihăilescu, P. Stănescu, Sanda Bottesch — Valoarea hemisuccinatului sodic în cloramfenicol administrat în colire 79

Adriana Popovici — Unguente cu vitamine liposolubile. Nota I. Cercetări comparative asupra stabilității vitaminei A în baze de unguent 109

Adriana Popovici, Viorica Ardeleanu — Unguente cu vitamine liposolubile. Nota II. Cercetări biofarmaceutice asupra resorbției percutane a vitaminei A din unguente 155

Al. Pastia, Aneta Verbuță, Margareta Ianovici-Buzilă, N. Pătrașcu, Aneta Adam, Zinca Ionescu — Studiul unor forme farmaceutice preparate cu grăsimi hidrogenate indigene. Nota I 163

Șt. Moisescu — Metoda difracției cu raze X în cercetarea unor sisteme de substanțe de interes farmaceutic sau biologic. Nota II. Cinetica degradării rețelelor cristaline ale acidului acetilsalicilic și aminofenazonei asociate în faza solidă 169

L. Lakatoș, D. Turtoi — Procedeu de purificare a carbonatului de sodiu tehnic în scopul obținerii calității reactiv și uz farmaceutic 179

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban.I, Andrei Elena Gheorgescu, Dorina Dincă, D. Hurduc, E. Savopol, Valentina Barcaru — Compatibilitatea enzimelor cu agenții de suspensie și tensioactivi 577

St. Moisescu — Metoda difracției de raze X în cercetarea unor sisteme de substanțe de interes farmaceutic sau biologic. Nota III. Dependența constantelor de viteză de degradare a rețelelor cristaline ale acidului acetilsalicilic și aminofenazonei asociate în faza solidă și conservate in atmosferă saturată cu vapori de apă, de fracțiile în greutate ale componentelor mixturilor inițial binare . . . 243

St. Moisescu — Studiul interreacțiilor moleculare ale unor derivați pirazolonă cu unii derivați de nitrofuran în soluție apoasă 257

B. Mihăilescu — Studiul supozitoarelor rectale cu conținut de penicilină Gk, referitor la conservarea activității antibiotice și resorbția antibioticului în timp de un an 311

I. Schwartz, S. Leucuța — Contribuții la studiul interacțiunii între substanțele medicamentoase și adjuvanți folosiți în tehnica farmaceutică. Nota III. Interacțiunea sulfatului de atropină cu laurilsulfatul de sodiu 379

E. Trandafilova, A. Trandafilov — Obținerea soluției injectabile de nivalidin iod metilat 473

Adriana Popovici — Modificarea permeabilității cutanate după aplicarea preparatelor dermice. Influența hialuronidazei asupra activității unguentelor cu antibiotice 480

Otilia Bugnariu — Cercetarea colării *in vitro* a glucozidelor cardiotonice din supozitoarele cu pulbere de digitală. Nota V . . . .

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, I. Andrei, Elena Georgescu, Dorina Dincă — Compatibilitatea enzimelor cu agenții de suspensie și tensioactivi . . . .

Zamfira Csath-Stîncel, Maria Nagy — Utilizarea tensidelor la prepararea emulsiilor

Pag.

A. Rub-Saidae, V. Filipaş, C. Poliniceanu, O. Bugnariu, E. Bergner — Forme farmaceutice de uz extern ca un produs extractiv din Turba de Stobor II. Unguente şi pensulaţii 657

I. Andrei — Influenţa substanţelor tensioactive în vibroextracţie. Nota I. Reproductibilitatea procedeului vibroextracţie-agent tensioactiv 735

II. Botanică — farmacognozie

I. Ciulei, P. A. Ionescu — Cercetări asupra alcaloizilor din *Thalictrum minus L.* 17

I. Ciulei, Viorica Istudor — Contribuţii la studiul chimic al speciei *Rumex Wallichii Meisen* 85

I. Formanek, G. Racz — Prezenţa principiilor antracenice din *Rubia tinctorium L.* în alţi reprezentanţi ai familiei *Rubiaceae* 201

Lucreţia Istrătescu-Guţi, N. Stan-Baicu — Valorificarea plantelor bogate în vitamina C, sub formă de extracte uscate (pulveri vrac) 267

V. Mâşcov, Lellya Roşca — Contribuţii la valorificarea cornului de secară indigen. Nota II. Studiul extracţiei totalului alcaloidic cu benzen 281

V. Mâşcov, Constanţa Rizescu — Contribuţii la obţinerea solasodinei din *Solanum laciniatum ait.* indigen 291

M. Tămaş — Determinarea cantitativă a flavonelor din plantele indigene ale ordinului *Ericales* 299

I. Ciulei, Aurica Chihaia, N. Beţiu — Studiul chimic al seminţelor de *Prunus armenica var. communis* 335

Lucia Grecu, Viorica Cucu — Contribuţii la studiul hidrolizei saponinelor din *Primula sp.* 393

Constanţa Rizescu, Vera Andronescu, Alla Leahu, Al. Chiriţă — Contribuţii la îmbunătăţirea randamentelor de extragere a scopolaminei din *Datura innoxia bill* 403

Florentina Şuteu, H. Rothbächer — Studiul spectroscopic (I.R. şi R.M.N) al carveolilor izomeri din uleiul de chimen *(Carum carvi)* românesc 409

A. Radu, M. Tămaş, Elena Băncilă — Cercetări asupra uleiului volatil din *Artemisia abrotanum L.* — Identificarea eucaliptolului 417

Viorica Aruştei, Elena Persecă, S. Pop — Cercetări privind determinarea azotului total, a proteinei brute şi a acizilor aminaţi din alga *Scendesmus acutus* (Meyen) Chod 425

C. Burduja, Eliza Ghiuru — Observaţii asupra dezvoltării structurii corelată cu evoluţia morfologică la specia *Rumex obtusifolius L.* în primul an. Partea hipocotileae 457

J. Mathé, G. Rácz — Caracterizarea mucilagului din frunzele de *Heliamthemum sp.* *(Cistaceae)* 461

V. Mişcov, Lellya Roşca, Ecaterina Nichiforescu — Contribuţii la valorificarea cornului secarei indigen. Nota III. Determinarea calitativă a alcaloizilor naturali de tip lisergic prin cromatografia în strat subţire 499

Lya Sommer, Elena Vulpe — Contribuţii la identificarea, cartarea şi cunoaşterea utilizărilor terapeutice locale a florei medicinale din satul Dumbrăveni-Crasna, Judeţul Gorj 513

N. Pîslăraşu, Gh. Dihoru, Gh. Sorescu — Contribuţii la considerarea speciei *Listera ovata (L).* R. Br 523

Viorica Istudor — Contribuţii la studiul farmadiagnostic al speciei *Lepidum ruderale* L. II, Localizarea, dozarea şi izolarea alantoinei 528

Doina Albulescu, Maria Repta — Contribuţii la valorificarea plantelor *Malva Silvestris L.* şi *Malva glabra,* prin aprecierea calităţii lor în funcţie de conţinutul de mucilagii 537

O. Bojor — Noi criterii pentru determinarea speciilor genului *Claviceps Tul* . . 545

Gh. Iftode, Ursula Stănescu, E. Grigorescu — Cercetări din domeniul triterpenoidelor. Izolarea şi studierea pruinei din cuticula boabelor de strugure . . . 549

V. Mâşcov, Ecaterina Nichiforescu, Lellya Roşca, Constanţa Rizescu, I. Velea — Contribuţii la valorificarea cornului secarei indigene. IV. Studiul extracţiei totalului alcaloidic cu etanol 557

Viorica Istudor, C. Secătureanu, S. Forstner — Contribuţii la studiul farmacognostic ale speciei *Lepidium Ruderale L.* Nota I. Studiul histologic şi chimic preliminar 613
Nadejda Pîslăraşu, Raisa Ababi — Contribuţii la studiul chimic al plantei *Saphora prodani Anders* 625
Eliza Ghiuru — Cercetări de histoanatomie şi histochimie comparată asupra părţii hipocotilee la unele specii ale genului *Rumex L.* din România. Nota I. . 631
I. Ciulei, Elena Samborski — Studiul citotoxicităţii unor extracte preparate din *Euphorbia solicilifolia* Host. asupra meristemelor radiculare de *Tritcum Vulgare vil.*, *Lupinus albus* L. şi *Alium cepa* L. 641
Maria Peter, G. Racz, M. Peter — Studiul farmacognostic al ceaiului antidiareic 671
Zenaida Cojocaru, Cornelia Todoruţiu, C. Nistor, M. Tămăş, I. Deac — Cercetări in seria unor heterocili pentagonali cu azol. Nota V. Asupra obţineri unor 2-R-5 clor(Iod)-metil-1,3,4,-oxadiazoli 679
Nadejda Pîslăraşu, Anca Bădăuţă-Tocan — Contribuţii la studiul conţinutului alcaloidic din planta *Sophora prodanii Anders.* Identificarea şi izolarea sparteinei 693
Irina Bucurescu, Teodor Stan — Asupra unor experienţe de intoxicaţie cu sulfat de beriliu 599
Ursula Stănescu, Ecaterina Riscalcic, E. Grigorescu — Studiul fitochimic al seminţelor speciei *Ipomola violacea* L. 719

III. Chimie

Gh. Morait — Contribuţii la dozarea alcaloizilor. Noi metode de dozare în mediu neapos. Nota III. Determinarea papaverinei 29
N. Ţuchel, Şt. Velea — De la aspectele normale ale apei normale la noua modificare a acesteia „apa polimerizată" 65
Paraschiva Bârză — Contribuţii la studiul analitic al rifampicinei. Nota IV. Determinarea iodometrică indirectă a rifampicinei 121
C. Baloescu — Spectroscopia în infraroşu aplicată la determinarea cantitativă a sulfamidelor. Nota I. Dozarea sulfanilamidei, sulfametoxidiazinei şi sulfadimetoxinei 131
V. Zotta, Jana Soare — Cercetări din seria tiosermicarbazidelor 1,4-disubstituite cu radicali aromatici. Nota III. Noi derivaţi de ciclizare cu structură tiadiazolică 205
N. Ţuchel — Studiu comparativ al procesului de hidroliză sub acţiunea ultrasunetelor şi a căldurii 209
Paraschiva Bârză — Contribuţii la studiul rifampicinei. Nota III. Comportarea rifampicinei faţă de ionii Fe^{3+} şi Al^{3+} din cloruri 273
C. Baloescu — Spectrofotometria în infraroşu aplicată la determinarea cantitativă a sulfamidelor. Nota II. Dozarea sulfadimidinei, sulfatiazolului şi a sulfametoxazolului 331
I. Grecu, P. Marcu — Anionii complecşi în analiza şi controlul medicamentelor. Aplicaţii la dozarea diazepamului 339
V. Arieşan, Zenaida Cojocaru, Doina Ghiran, Elena Chindriş, Minodora Juga, Fl. Gagiu, C. Al. Nistor — Cercetări asupra unor antitricomonazice de sinteză Amide N-substituite ale acidului p-nitro-benzoic) 357
L. Avram, Victoria Ursu-Kenyereş, I. Ursu-Kenyereş — Derivaţi 2-stiril-4-(3H)-chinazolonici. Nota I. Condensarea acidului 2-metil-4-(3H)-chinazolon-3-il-acetic cu benzaldehida 365
D. Costache — Analiza vitaminei B_{12} prin metoda cinetică 396
Paraschiva Bârză — Contribuţii la studiul analitic al rifampicinei. Nota V. O nouă metodă spectrofotometrică de determinare a rifampicinei 435
I. Grecu, P. Marcu — Complecşi anionici ai cromului (III) în analiza şi controlul medicamentelor. Aplicaţii la dozarea gravimetrică şi volumetrică a diazepamului (valium, RO-5-2807, WY 43467) 585
Zenaida Cojocaru, Elena Chindriş, Doina Ghiran, Minodora Moga-Iuga, V. Arieşan, C. Nistor — Cercetări asupra unor N-T-γ-piridine. Nota III. 1-oxilamina-4,6-dimetil-3-cian-α-piridona 607
E. Cionga, Victoria Ursu-Kenyereş, I. Ursu-Kenyereş, Ileana Chiriţă — Analiza spectrală în infraroşu a carbonaţilor 1-hidroxi-metil-colchicinei N-substituiţi cu radicali alchilici 649
I. Simiti, H. Demian — Contribuţii la studiul unor heterocicli XXX — Obţinerea unor 2-amino-5/2'-(p-x-faril)-5'-y-4'-tiazolil/-1, 3, 4,-tiadiazoli 713
L. Avram. I. Ursu-Kenyereş, Victoria Ursu-Kenyereş — Derivaţi 2-steril-4(3H)-chinazolonici. Nota III. Condensarea acidului 2-metil-4(3H)-chinazolon-3-il-acetil cu monohidroxibenzaldehide 729

Pag.

Şt. Velea, Virginia Achimescu — Contribuţii la studiul proceselor nucleare în sisteme catalitice ce conţin ioni de Mn^{++} prin tehnica cîmpurilor pulsatorii de radiofrecvenţă (RMN de ecou de spin) Nota I. (Relaxarea longitudinală) . . 745

IV. Toxicologie

V. Galea, Rodica Comes — Realizări şi perspective in cercetarea farmaceutică . 1

Fl. Mitrache — Aspecte fizio-chimice şi consideraţii de ordin toxicologic privind elementul vanadiu 325

L. Enescu, I. Nica — Variaţia toxicităţii unei substanţe cu acţiune hipotensivă 347

Angela Voicu, I. Popa — Separarea electroforetică a unor tranchilizante majore şi minore 373

V. Galea, Maria Arieşan, Leti ţia Popa — Studiu comparativ al metodelor de evaluare a D.L.50 449

V. Ştiinţe biologice

Matilda Rosetti, D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — Cercetări privind influenţa exercitată de 2-(p-toluen sulfonamido)-5-R-mercapto-1.3.4,-tiadiazoli asupra activităţii pirofosfatazice anorganice din ficatul de şobolan 89

P. Gane, V. Stroescu — Influenţarea comportamentului şobolanului prin medazepam (Nobrium) 101

D. Oţeleanu, Matilda Rosetti, Maria Agnes Dimitriu — Cercetări privind influenţa exercitată de 2-(p-toluen-sulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli asupra activităţii glucozo-6-fosfatazice din ficatul de şobolan 143

G. Lagaros, A. G. Paradelis, S. Maeris, T. Kyratzidis, C. Triantaphyllidis — La potentation entre l'activité de la d-tubocurarine et du pancuronium sur le blocage neuromusculaire durant une application combinée 223

Gr. Maltezeanu, V. Dobre, I. Mogoş — Probleme ale chimioterapiei anticanceroase. Nota IV. Toxicitatea asupra purtătorului de tumoare şi unele aspecte ale relaţiei cu doza de citostatic administrată 229

S. Pop, Viorica Aruştei — Testarea fitofarmacodinamică a Neoxazolului asupra algei *Scendesmus acutus* 591

I. Lupşa, Maria Mihăilescu — Produse de aminoliză ale oxazolonelor susceptibile de a lua conformaţii farmacodinamic active (Nota II). Ciclohexilamide piperidide şi morfolide 705

Maria Şeicaru, S. Comoroşan — Efectul iradierii cloramfenicolului asupra rezistenţei celulare 755

VI. Organizare şi istoria farmaciei

J. Spielmann, Z. Szökefalvi-Nagy, G. Racz — Farmacia în Transilvania la începutul secolului al XIX-lea 45

Em. Gheorghiu — 75 de ani de la infiinţarea farmaciei proprii a spitalului „Brîncovenesc" 53

P. Ionescu-Stoian — La douăzeci de ani de la apariţie 129

Index alfabetic

A.

Ababi Raisa, 625
Achimescu Virginia, 745
Adam Aneta 163
Albulescu Doina 537
Andrei I. 193, 577, 735
Andronescu Vera, 403
Ardeleanu Viorica 155
Arieşan Maria 449
Arieşan V. 357, 607
Aruştei Viorica 425, 591
Avram L., 365, 729

B.

Baloescu C., 131, 331
Ban Petra, 193, 577
Barcaru Valentina, 193
Băncilă Elena, 417
Bădăuţă-Tocan Anca, 693
Bârză Paraschiva 121, 273, 435
Bergner E., 657
Beţiu N. 335
Bojor O. 545
Bottesch Sanda, 79
Bugnariu Otilia 491, 657
Burduja C. 457

C.

Cacoveanu Al., 357
Cionga E., 649
Ciulei I., 17, 18, 335, 641
Chindriş Elena, 357, 607
Chihaia Aurica, 335
Chiriţă Al., 403
Chiriţă Ileana, 649
Comoroşan S., 759
Costache D., 399
Cojocaru Zenaida 357, 607
Coşereanu Sanda, 305
Comes Rodica, 7
Csath-Stîncel Zamfira, 601

D.

Deac I., 679
Demian H., 713
Diaconescu Alina 305
Dincă Dorina 193, 577
Dimitriu Agnes, 89, 143
Dihoru Gh., 523
Dobre V., 229

E.

Enescu L., 347

F.

Filipaş V., 657
Formanek I., 209
Forstner S., 613

G.

Gagiu Fl., 357
Galea V., 7, 449
Galatâr Natalia, 7
Gane P., 101
Georgescu Elena, 193, 677
Gheorghiu Em., 53
Ghiran Doina, 357, 607
Ghiuru Eliza, 457, 631
Grecu Lucia, 393
Grecu I., 339, 585
Grigorescu E., 549, 719

H.

Hurduc D., 193

I.J.K.

Ianovici-Buzilă Margareta 163
Iftode Gh., 549
Ionescu-Stoian P., 1, 79, 129, 193, 385, 577
Ionescu P.A., 17
Ionescu Zinica, 163
Istudor Viorica 85, 529, 613
Istrătescu-Guţi Lucreţia 267
Juga-Moga Minodora 357, 607
Kyratzidis T., 223

L.

Lakatoş L., 179
Leucuţa S., 379
Leahu Alla, 403
Logaros G., 223
Lupşa I., 705

M.

Marcu P., 585
Macris S., 223
Mâşcov V., 281, 291, 499, 557
Maltezeanu Gr., 229
Máthé J., 461
Mihăiescu B., 311
Mihăilescu Maria, 79, nr. 12
Mitrache Fl., 325
Mogoş I., 229, 257
Moisescu Şt., 169, 243, 257
Morait Gh., 29

N.

Nagy Maria, 601
Nica I., 347
Nistor C., 357, 607
Nichiforescu Ecat. 499, 557

O.

Oţeleanu D., 89, 143

P.

Pastia Al., 163
Pătraşcu N., 163
Paradelis A., 223
Pàslăraşu Nadejda 523, 625, 693
Persecă E., 425
Peter Maria, 671
Peter M., 671
Popa Letiţia, 449
Poliniceanu C., 657
Pop S., 425, 591
Popa I., 373
Popescu D., 305
Popovici Adriana 109, 155, 480

R.

Racz G., 45, 201, 671
Radu A., 417
Repta Maria, 537
Riscalcic Ecaterina, 719
Rizescu Canstanţa, 291, 499, 557
Rosetti Matilda 89, 143
Roşca Lellya. 281, 499, 557
Rothbächer H., 409
Rub-Saidac A., 657

S.Ş.

Savopol E., 193
Samborski Elena, 641
Schwartz I., 379
Secătureanu C., 613
Simiti I., 713
Soare Jana, 215
Sommer Lia, 513
Sorescu Gh., 523
Stan-Baicu N., 267
Stănescu P., 79
Stănescu Ursula, 549, 719
Stroescu V., 101
Şeicaru Maria, 755
Şuteu Florentina, 409
Szökefalvi-Nagy Z. 45

T.Ţ.U.

Tămaş M., 299, 417, 679
Todoruţiu Cornelia, 679
Triantaphyllidis C., 223
Trandafilova E., 473
Trandafilov A., 473
Turtoi D., 179
Ţuchel N., 65, 209
Ursu-Kenyereş Victoria, 365, 649, 729
Ursu-Kenyereş, I., 365, 649, 729

V.

Velea I., 557
Velea Şt., 65, 745
Verbuţă Aneta, 163
Voicu Angela, 373
Vulpe Elena, 513

Z.

Zotta V., 215

SOMMAIRE

Page

Travaux originaux, recherches expérimentales

I. Lupşa, Maria Mihăilesco — *Produits d'aminolyse des oxazolones susceptibles de revêtir des conformations actives du point de vue pharmacodynamique (Note II) : Cyclohexylamides, pipéridides et morpholides* 705

I. Simiti, H. Demian — *Contributions à l'étude de quelques hétérocycles XXX. L'obtention de 2-amino-5-2/2'-(p-X-phenyl)-5'-Y-4'-thiazolil-1, 3, 4-thiadiazols* . 713

Ursula Stănesco, Ecaterina Riscalcic, E. Grigoresco — *L'étude phyto-chimique des graines de l'espèce Ipomoea violacea L.* 719

L. Avram, I. Ursu-Kenyeres, Victoria Ursu-Kenyeres — *Dérivés 2-styril-4(3H)-quinozoloniques. Note II. La condensation de l'acide 2-méthyl-4(3H)-quinazolone-3-il-acétyl avec les monohydroxy-benzaldéhydes* 7

I. Andrei — *L'influence exercée par les substances tensio-actives dans la vibro-extraction. Note I. Le reproductibilité du procédé vibro-extraction — agent tensio-actif* 735

St. Velea, Virginia Achimesco — *Contributions à l'etude des procès nucléaires en systèmes catalytiques qui contiennent des ions de Mn^{++} moyennant la technique des champs pulsateurs de radio-fréquence (RMN „d'écho d'épine"). Note I (Relaxation longitudinale)* 745

Maria Şeicaru, S. Comoroşan — *L'effet de l'irradiation du chloramphénicol sur la résistance cellulaire* 755

Le sommaire — par problèmes — des articles parus au cours de l'année 1973

L'index des auteurs des articles parus au cours de l'année 1973

INHALT

Seite

Originalarbeiten. Experimentelle Forschungen

I. Lupşa, Maria Mihăilescu — *Aminolytische Produkte der Oxazolonen die pharmakodynamisch aktive Konformationen annehmen können. (II. Mitteilung) ; Zyklohexylamine, Piperidyde und Morpholyde* 705

I. Simiti, H. Demian — *Beitrage zum Studium einiger Heterozyklen XXX. Herstellung einiger 2-Amino-5/2'-(p-x-Phenyl-5'-Y-4,-thiazolyl-1, 3, 4,-thiadiazole* . 713

Ursula Stănescu, Ecaterina Riscalcic, E. Grigorescu — *Phitochemische Untersuchungs des Samens der Ipomoea violacea L.-Art.* 719

E. Avram, I. Ursu-Kenyeres, Victoria Ursu-Kenyeres — *Derivate von-2-Stiryl-4(3H)-Chinazolon. II. Bericht.- Kondensierung der 2-Methyl-4(3H)-Chinazolon-3-yl-azetyl-säure mit Monohydroxibenzaldehyden* 729

I. Andrei — *Einfluss der tensioaktiven Substanzen auf Vibroextraktion. I. Bericht. — Reproduzierung des Vorganges Vibroextraktion — tensioaktives Agenz* . 735

St. Velea, Virginia Achimescu — *Beiträge zur Untersuchung von Kernvorgängen in katalytischen Systemen mit Mn^{++}-Ionen durch die Technik von Feldern mit pulsierender Radiofrequenz (R.M.N. Spin-Echo) I. Bericht (Längliche Relaxierung)* 745

Maria Şeicaru, S. Comoroşan — *Der Effekt der Chloramphenikol bestrahlung auf den Widerstand der Zellen* 755

Sachregister der 1973 erschienenen Arbeiten

Autorenregister der 1973 erschienenen Arbeiten

CONTENTS

Page

Original contributions, experimental studies

I. Lupşa, Maria Mihăilescu — *Aminolysis products of oxazolones susceptible to develop active pharmacodynamic conformations. Note II. Cyclohexilamides, piperidides and morpholides* 705

I. Simiti, H. Demian — *Contributions to the study of some heterocyclic compounds. XXX. The obtention of 2-amino-5-2'-(p-X-phenyl)-5'-Y-4'-thiazolyl-1,3,4,-thiadiazoles* 713

Ursula Stănescu, Ecaterina Riscalcic, M. Grigorescu — *The phytochemical study of the seeds from the Ipomoea violacea L. species* 719

I. Avram, I. Ursu-Kenyeres, Victoria Ursu-Kenyeres — *2-styril-4-(3H)-quinazolonic derivatives. Note II. Condensation of 2-methyl-4(3H)-quinazolon-3-il-acetyl acid with monohydroxy-benzaldehydes* 729

I. Andrei — *The influence of tensioactive substances in vibroextraction. Note I. Reproducibility of the procedure vibroextraction-tensioactive agent* 735

St. Velea, Virginia Achimescu — *Contributions to the study of nuclear processes in catalytic systems containing Mn^{++} ions by the technique of the radiofrequency pulsating fields („spin echo"). Nuclear Magnetic Resonauce. Note I. Longitudinal relaxation* 745

Maria Şeicaru, S. Comoroşan — *The effects of chloramphenicol irradiation on the cellular resistance* 755

Index of problems presented in the papers published in the year 1973

Authors index (papers published in 1973)

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

И. Лупша, Мария Михаилеску — *Продукты аминолиза оксазолонов, могущие приобретать активное фармако-динамическое стрение. Сообщение II. Циклогексиламиды, пипередиды и морфолиды* 705

И. Симити, К. Дамиан — *К вопросу исследования некоторых гетероциклов. Сообщение XXX. Получение некоторых 2-амино-5-[2'(р-X-фенил)-5'-Y-4'-тиазолил]-1,3,4,—тиадиазолов* 713

Урсула Стэнеску, Екатерина Рискалчик, Е. Григореску — *Гистохимическое исследование семян растения вида Ipomoea violacea L.* 719

Л. Аврам, И. Урсу-Кениерес, Виктория Урсу-Кениерес — *2-стирил-4 (3H) — Хинозолоновые производные. Сообщение II. Конденсация 2-метил-4 (3 H)--хинозолон — 3-ил-ацетиловой кислоты с моногидроксибензальдегидами* 729

И. Андрей — *Влияние тензиоактивных веществ при виброэкстрации. Сообщение I. Воспроизведение условий: виброэкстракция-тензиоактивное вещество* 735

Шт. Веля, Вирджиния Акимеску — *К вопросу исследования ядерных процессов в каталитических системах, содержащих ионы Mn^{++} при помощи метода пулвсирующих полей радиочастоты (РМН ,,шиповое эхо''). Сообщение I. Продольная релаксация* 745

Мария Шейкару, С. Коморошан — *Действие облучения хлорамфеникола на клеточную резистентность* 755

Содержание статей, опубликованных в журнале ,,Фармачия'' за 1973 год по проблемам

Указатель авторов статей, опубликованных в журнале ,,Фармачия'' за 1973 г.

Preparate de diagnosticare SEVAC

Antiglobulină marcată cu fluoresceină

Globulină de iepure contra gammaglobulinei

- — umane RAHu/FITC
- — de cobai RAGp/FITC
- — de maimuță RAMon/FITC
- — galinacee RACh/FITC
- — cabaline RAH/FITC

Globulină porcină contra gammaglobulinei

- — umane SwAHu/FITC
- — de iepure SwAR/FITC
- — de șoarece SwAM/FITC
- — de hîrciog SwAHa/FITC

Producător:

Institutul de seruri și vaccine, Praga, Cehoslovacia

Seruri pentru imuno-electroforeză

Seruri polivalente contra albuminei umane de ser

Ser cabalin contra albuminei umane de ser HAHu/ielfo

Ser de iepure de casă contra albuminei umane de ser RAHu/ielfo

Seruri specifice antialbuminei umane de ser (unizonale) produse de iepuri de casă (porcine) cai

Ser de precipitare liofilizat

anti IgG RAHu/IgG
SwAHu/IgG
anti IgD SwAHu/IgD
anti IgM SwAHu/IgM
RAHu/IgM
anti IgA RAHu/IgA
SwAHu/IgA
anti fracțiunii FAB RAHu/Fab
SwAHu/Fab
anti fracțiunii Fc umane SwAHu/Fc
anti lipoproteinei umane $beta_1$ SwAHu/Lp
anti haptoglobulinei umane RAHu/Hp
anti Bence-Jones tip K RAHu/BJK și SwAHu/BJK
anti Bence-Jones tip L RAHu/BJL și SwAH/BJL
anti fibrinogenului uman RAHu/Fbg
anti albuminei umane RAHu/Alb
anti globulinei $beta_1$ C SwAHu/B_1C
anti macroglobulinei $alfa_2$ SwAHu/A_2M
anti componentei $alfa_2$ Gc HAHu/Gc
anti transferinei $beta_1$ RAHu/Trf
anti ceruloplasminei RAHu/Cpl

Seruri contra albuminelor animale:

ser de iepure de casă anti- albuminei de vită RAB/ielfo
cabaline RAH/ielfo
de porcine RASw/ielfo
ser de porcine anti-albuminei de iepure de casă SwAR/ielfo

Livrează firma:

Chemapol, societate pe acțiuni
Secția Farmaceutică
str. Kodaňska nr. 46
Praga
R.S. Cehoslovacia

CHEMAPOL

Polfa

Xilometazolină

Lichid 0,1% şi 0,05% pentru 10 g

Medicament antispastic al vaselor sanguine ale mucoaselor. Reduce edemele mucoasei cavităţii buco-faringiene. Se aplică în rinitele alergice şi guturaiurile alergice, în procesele inflamatorii ale cavităţii bucofaringiene şi acelea din sinuzite.

Oxicort — spray

Flacoane de 75 g

Oxitetraciclină 300 mg
Hidrocortizon 100 mg

Compoziţii oxitetraciclinice şi hidrocortizonice antiinflamatorii şi antibacteriene.

Exportator exclusiv:

Ciech

Import şi export de produse chimice
S.R.L. Birou de produse farmaceutice
„Ciech — Polfa"

B.P. 271 00—95 C Warszawa
(Varşovia)

POLONIA

N'oubliez pas de rénouveler votre abonnement pour l'année 1974 et de bien vouloir noter que les commandes doivent être adressées à : „ROMPRESFILATELIA", 64—66 Calea Griviţei, Bucarest, Roumanie, P.O.B. 2001, ou aux firmes suivantes :

ALBANIE	— Ndermarja Shtetnore e Botimave — Tirana
ALLEMAGNE (République Démocratique d')	— Deutscher Buch Export u. Import, Leninstr. 16, Leipzig 701
ALLEMAGNE (République Fédérale d')	— Kubon & Sagner — P.O.B. 68 — München 34 — W. E. Saarbach — P.O.B. 101610 — 5 Köln 1, Follerstrasse 2
ARGENTINE	— Libreria Hachette S.A., Rivadavia 789/45 (R.G.) — Buenos Aires
AUSTRALIE	— Curent Book Distributors PTY Ltd. 425 Pitt. St. Sydney N.S.W. 2000
AUTRICHE	— Globus Zeitungs — Drück und Verlagsanstalt, G.m.b.H. 1 200, Höchstadtplaz 3, Wien
BELGIQUE	— Du Monde entier, 5, rue Du Midi 162, Bruxelles 1000 — Agence et Messageriese de la Presse, 1070 rue de la Petite Ile, 1-Bruxeles I
BULGARIE	— Boul. Russky, 6, Sofia
CANADA	— Progress Books, 44. Stafford Street — Toronto — International Subscription Agency Periodicals, 50 Papineau — Montreal 34
CHINE (République Populaire de la)	— Waiwen Shudian — P.O.B. 88 — Peking
CORÉE (République Populaire Démocratique de la)	— Chulphanmul — Phenian
CUBA	— Istituto del Libro Apartado 6540 la Habana — Cuba
DANEMARK	— Ejnar Munkasgaard, Norregade 6 — Kopenhagen K
ESPAGNE	— Libreria Herder, Calle de Baloms 26 — Barcelona
ETATS-UNIS	— Fam Book Service, 69 Fifth Avenue Suite 8 F, New York 10003 N.Y.
FINLANDE	— Akatemien Kirjakauppa — P.O.B. 128 — Raskuskatu-1 — — Helsinki 10
FRANCE	— Hachette — 58 Rue Jean Bleuzen 92170 Vanves
GRÈCE	— Atom, Karagheorghi Servivas 7 — Athènes — Institute for Balkan Studies Vas Sophian 4 Thessaloniki
HONGRIE	— Kultura, P.O.B. 149 — Budapest 62
ISRAEL	— Haiflepac Ltd., 11, Arlosorov Street — Haifa — Lepac 15 Rambam Street Tel Aviv
ITALIE	— Sc. Co. Ri. Export — Import, Piazza Morgana 33, Roma
JAPON	— Nauka Ltd. 30—19 Minami-Ikebukuro 2-chome Toshimaku, Tokyo — Nauka Kanda-Shop 2-2 Kanda-Jin Bocho Chiyoda — Tokio 101 — Nauka Ltd. Shohinka 868-1 Araishinden Shiraokamachi Saitama 349—02
LICHTENSTEIN	— Scientifical Periodicals Corp. Ltd. 543 Altererbachstrasse — — Vadez
MONGOLIE	— Mongolgosknigotorg, Ulan Bator
NORVÈGE	— North Nogimport P.O.B. 3267 — Oslo — Tidsskrift Sentralen Tanum Cammermeyer Karl Johangt. 41—43 Oslo 1. — Narvenses Literaturiteneste Bo. 6125 — Oslo 6.
PAYS-BAS	— Meulenhoff, Beulingstraat 2 — Amsterdam, P.O.B. 197 — Swets & Zeitlinger, Keizergracht 471—487 Amsterdam
POLOGNE	— Ars Polona-Ruch, Warszawa, Krakowskie Prezdamiescle 7
PORTUGAL	— Libreria Bucholz, Lisboa — Avada Liberdade
ROYAUME-UNI	— Collet's Holdings Ltd., Denington Estate Wellingborough Northants — Central Books Ltd., 37, Grays Inn Road — London W.C. 1
SUÈDE	— C.D.C. Fritz Fredgaten 2 — Stockholm 16 — Lindstedts. Kloster Gatan 8. S. 222 22 Lund — Ronnells Antiquariat AB Birgeer Jarbogatan 32 114, 29 Stokholm — Almquist & Wiksell Box. 62 S. 10120 Stockholm
SUISSE	— Pinkus & Cie, Froschaugasse 7 — Zürich 800 p
TCHÉCHOSLOVAQUIE	— Artia Ve Smeckach 30 — Prana I — Slovart Bratislava, Leningradska 11
U.R.S.S.	— Mejdunarodnaia Kniga, Moskwa G 200
VIETNAM (République Dèmocratique du)	— So Huat Nhap-Sach Boa Hai Ba Trung 32 — Hanoi
YOUGOSLAVIE	— FORUM I Vojvode Misica — Novisad — Prosveta Terazije 16/1 — Beograd

Renseignements pour echanges ou toutes autres communications concernant les collaborations à: UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE — Bucarest, Rue Progressului 10 — Roumanie

FARMACIA Nr. 12/1973

SUMAR

Pag.

Lucrări originale, cercetări experimentale

I. Lupşa, Maria Mihăilescu — *Produse de aminoliză ale oxazolonelor susceptibile de a lua conformații farmacodinamic active (Nota II): Ciclohexamide, piperidide și morfolide* 705

I. Simiti. H. Demian — *Contribuţii la studiul unor heterocicli. XXX. Obţinerea unor 2-amino-5-/2'-(p-X-fenil)-5'-Y-4'-tiazolul/-1, 3, 4-tiadiazoli* 713

Ursula Stănescu, Ecaterina Riscalcic, E. Grigorescu — *Studiul fitochimic al semințelor speciei Ipomoea violacea L.* 719

L. Avram, I. Ursu-Kenyeres, Victoria Ursu-Kenyeres — *Derivați 2-stiril-4(3H)-chinazolonici.* Nota II. Condensarea acidului 2-metil-4(3H)-chinazolonici-3-il-acetic cu *monohidroxibenzaldehidele* 729

I. Andrei — *Influenţa substnţelor tensioactive în vibroextracţie. Nota I. Reproductibiltatea procedeului vibroextracţie-agent — tensioactiv* 735

Şt. Velea, Virginia Achimescu — *Contribuţii la studiul proceselor nucleare în sisteme catalitice ce conţin ioni de Mn++ prin tehnica cîmpurilor pulsatorii de radiofrecvenţă (RMN „de ecou de spin") Nota I (Relaxarea longitudinală)* . . 745

Maria Şeicaru, S. Comoroşan — *Efectul iradierii cloramfenicolului asupra rezistenţei celulare* 755

Sumarul pe probleme al revistei „Farmacia" pe anul 1973

Indexul de autori al articolelor apărute în anul 1973

1974 MAI 1 6

„Taxele poştale plătite în numerar pe anul 1973, conform aprobării D.P.D.P. nr. 137/7225/1972"

EDITURA MEDICALĂ

I. P. I. c. 3464

41.500

Lei 6